J.-L. WÉMEAU, B. VIALETTES, J.-L. SCHLIENGER

ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE, MÉTABOLISME ET NUTRITION

POUR LE PRATICIEN

POUR LE PRATICIEN



Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Chez le même éditeur

Dans la même collection

Gynécologie pour le Praticien, par J. Lansac, P. Lecomte, H. Marret. 2012, 8e édition, 632 pages.

Obstétrique pour le Praticien, par J. Lansac, L. Sentilhes, G. Magnin. 2013, 6e édition, 584 pages.

Pédiatrie pour le Praticien, par A. Bourrillon. 2011, 6e édition, 984 pages.

Gériatrie pour le Praticien, par J. Belmin, P. Chassagne, P. Friocourt, R. Gonthier, C. Jeandel, F. Nourahashemi, P. Pfitzenmeyer. 2009, 2e édition, 736 pages.

Cardiologie pour le Praticien, par F. Delahaye, J.–Y. Artigou, J.–C. Daibert, H. Milon. 2008, 3e édition, 568 pages.

Des mêmes auteurs

Diététique en pratique médicale courante, par J.-L. Schlienger, 2014, 424 pages.

Nutrition clinique pratique, par J.-L. Schlienger, 2014, 2e édition, 336 pages.

100 situations clés en médecine générale, par J.-L. Schlienger, 2013, 460 pages.

Les maladies de la thyroïde, par J.-L. Wémeau, 2010, 204 pages.

Chez le même éditeur

Diabétologie, par L. Monnier. 2014, 2e édition, 116 pages.

Insulinothérapie dans le diabète de type 2, par L. Monnier et C. Colette. 2014, 160 pages.

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Collection Abrégés connaissances et pratiques. 2011, 2e édition, 544 pages.

Collection Pour le praticien

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

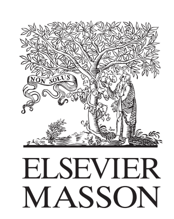
pour le praticien

J.-L. Wémeau
Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU de Lille

B. Vialettes
Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU de Marseille

J.-L. Schlienger
Professeur des universités, praticien hospitalier, CHU de Strasbourg

Dessins : Anne-Christel Rolling



ELSEVIER
MASSON

Crédits

Fig. 2.6 : D'après la figure 4, p. 87 in : Bonneville JF et al. Imagerie des adénomes hypophysaires. Presse Médicale 2009 ; tome 38, no 1. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 2.11 : D'après la figure 2 p. 86, in : Bonneville JF et al. Imagerie des adénomes hypophysaires. Presse Médicale 2009; tome 38, no 1. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 2.12 : D'après la figure 2 in : EMC, Endocrinologie-Nutrition [39551], Hormones corticolipotropes et endorphines, C. Rosales H. Oulegzal N. Deschamps M.-L. Raffin-Sanson. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 2.13 : D'après la figure 5A in : Imagerie par résonance magnétique du diabète insipide. Feuillets de Radiologie, décembre 2005; vol 45, no 6 : 425-34. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 3.30 : D'après la figure 1 in : Endocr J. 2000 Dec ; 47(6):645-55. Postpartum autoimmune thyroid syndrome. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Izumi Y.
Fig. 6.1 : D'après la figure 2 in : EMC, Endocrinologie-Nutrition, 10-027-A-10. 2013 Bachelot A. Physiologie ovarienne. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier. Et De Vos M., Devroey P., Fauser B.C. Primary ovarian insufficiency Lancet 2010; 376 : 911-921. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 6.2 : D'après la figure 18.7, p. 488 in : Ross et Wilson, Anatomie et physiologie. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 6.4 : D'après la figure 5 in : EMC, Endocrinologie-Nutrition [10-027-A-10], Physiologie ovarienne, A. Bachelot. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 6.8 : D'après la figure 1 in : La Presse Médicale, 42(11), Novembre 2013, 1487–99, Hyperandrogénie féminine, Peigné M, Villers-Capelle A, Robin G, Dewailly D. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 7.4 : D'après la figure 1 in : EMC, Endocrinologie-Nutrition [10-032-E-20], Syndrome de Klinefelter, Bauduceau B. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 7.6 : D'après la figure 4 in : EMC, Endocrinologie-Nutrition, [10-032-G-10], Kuhn JM, Godouet-Getti B. Tumeurs testiculaires à expression endocrine. 2008. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 7.7 : D'après la figure 5 in : EMC, Endocrinologie-Nutrition [10-015-B-20], Blocs enzymatiques précoces de la surrénale, D. Samara-Boustani, A. Bachelot, G. Pinto, E. Thibaud, M. Polak, P. Touraine. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 8.1 : D'après la figure 51.1. in : Boron WF, and Boulpaep EL, Medical Physiology, 1074–93, Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Fig. 9.8 : D'après : The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children. Hindmarsh P, Smith PJ, Brook CG, Matthews DR. Clin Endocrinol (Oxf). 1987 Nov;27(5):581-91. Copyright John Wiley and Sons.
Fig. 9.11 : D'après Sørensen Kaspar, Mouritsen Annette, Aksglaede Lise, et al, Recent Secular Trends in Pubertal Timing : Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty, Hormone Research in Paediatrics, Karger Publishers, Copyright © 2012.
Fig. 11.1 : D'après les figures 2 et 3 in : Annales d'Endocrinologie, 71, 6, December 2010, Pages 486–93, Carney complex : Clinical and genetic 2010 update, Le complexe de Carney en 2010, D. Vezzosi, O. Vignaux N. Dupin, J. Bertherat. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 12.1 : D'après la figure 3 in : Mékinian A et al. Curative surgical treatment after inefficient long-acting somatostatin analogues therapy of a tumor-induced osteomalacia. Presse Med 2011 ; 40(3) : 309-13. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 14.2 : D'après Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelle évolution entre 2000 et 2009 en France ? Bull Epidemiol Hebd. 2010 (9 nov) ; 42-43 : 425-431.
Fig. 19.1-4 : D'après Rétinopathie diabétique, [10-366-K-10], Massin P, Pâques M, Gaudric A. Elsevier Masson, 2010. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 19.5 : D'après la fig 5.12 in : Bevan, John - Macleod's Clinical Examination, copyright © 2013, Copyright © 2013 Elsevier Ltd All rights reserved.
Figures 24.1 et 24.2 : D'après, Société Francophone du Diabète (SFD). Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Version en langue française réalisée par la SFD. Médecine des maladies Métaboliques 2012 ; 6(Suppl. 2):I-XXVII. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 38.2 : D'après la figure 1 in : Luca F, Schlienger JL, Médecine des Maladies Métaboliques, 4(1), February 2010, 55-8, Waist circumference measurement. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.
Fig. 48.2 : D'après la figure 14.2 in : Smith's Anesthesia for Infants and Children, Eighth Edition Peter J. Davis, Franklyn P. Cladis, and Etsuro K. Motoyama. Copyright © 2011 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.
Figure 49.4 : D'après : Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine, Ninth Edition, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, and Peter Libby. Copyright © 2012, by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Fig. 50.1 et 50.2 : D'après les figures 1 et 2 in : EMC, Endocrinologie-Nutrition [51272], Métabolisme de l'alcool Dali-Youcef N, Schlienger JL. Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.

Éditeur : Jean-Baptiste Roux
Chef de projet : Anna Davoli



ISBN : 978-2-294-71584-6
Ebook ISBN : 978-2-294-73938-5

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Avant-propos

Dans la collection *Pour le praticien*, les éditions Elsevier-Masson ont souhaité la confection d'un ouvrage consacré à l'endocrinologie, la diabétologie, le métabolisme et la nutrition.

Ces quatre disciplines sont intimement liées. On ne peut concevoir l'approche des glandes à sécrétion interne caractérisant l'endocrinologie, sans celle du pancréas endocrine dont la défaillance fonctionnelle conduit au diabète sucré. Mais, à bien des égards, le diabète sucré apparaît comme un désordre de la nutrition plutôt qu'un simple déficit fonctionnel de l'insulino-sécrétion. Et l'impact que créent les désordres endocriniens et nutritionnels sur les métabolismes glucido-protidiques, hydroélectrolytiques, phosphocalciques… apparaît non moins évident.

Ces quatre disciplines s'intègrent naturellement dans l'approche de la médecine générale, au point que celle-ci pourrait douter de l'opportunité en tant que spécialités de l'endocrinologie–diabétologie–maladies métaboliques et nutrition. Celles-ci sont pourtant reconnues en tant que disciplines universitaires, hospitalières et de pratique de ville.

Le but de cet ouvrage est de montrer les voies qui permettent à tout médecin – avec un œil averti, une bonne écoute et au prix d'un minimum d'examens – d'appréhender raisonnablement la reconnaissance et la prise en charge de la plupart des désordres endocriniens, métaboliques et nutritionnels. Il indique aussi la complexité de situations pour lesquelles le recours à un médecin plus orienté, doué de plus de connaissances, d'expérience et de réflexion sur la pathologie, assurera une meilleure certitude du diagnostic, de l'étiologie, du choix thérapeutique. À charge pour le spécialiste d'indiquer précisément au médecin référent les suggestions pour la conduite thérapeutique et la prolongation de la surveillance. Cette confiance mutuelle est gage d'estime, d'efficacité et d'économie. Elle est à tous égards d'un grand bénéfice pour les patients et la collectivité.

Pour l'ouvrage, la tentation eût été grande de solliciter le concours d'une pléiade de spécialistes des différentes fonctions endocrines, des diabètes sucrés, des divers métabolismes et de la nutrition. À chacun, il aurait été possible de préciser l'actualité des affections, de distiller ce qui lui paraissait essentiel pour la pratique des généralistes.

Au contraire pour nous trois, tous issus de la médecine interne et orientés vers l'endocrinologie–diabétologie–métabolisme–nutrition, rompus à une longue pratique médicale, de confrontations aux patients, d'échanges avec les correspondants, d'enseignements auprès des médecins, le choix a été fait de dire notre approche : celle qu'au quotidien nous pratiquons auprès des patients. L'accent a été mis sur l'essentiel, les explorations basales, les grandes orientations thérapeutiques. Ont été délaissés les détails qui relèveraient de la consultation plus spécialisée. Il fallait s'assurer le concours d'endocrinologues- diabétologues pédiatres. Celui-ci a été fourni dans le même état d'esprit par le docteur Jacques Weill et le professeur Rachel Reynaud à qui vont nos très vifs remerciements.

Ce fut pour chacun de nous une tâche exaltante d'oublier notre hyperspécialité pour sélectionner et transmettre ce qui paraissait essentiel. La fréquence et la chronicité de la plupart des maladies concernées font que les médecins généralistes sont en première ligne pour leur reconnaissance, pour l'accompagnement de leur traitement et pour l'éducation des patients.

Que l'ouvrage parvienne à ses objectifs, conforte médecins et patients pour une juste détection et prise en charge de cette belle discipline, constituera pour nous, vers le terme de la carrière médicale, la plus belle récompense !

Pr Jean-Louis Wémeau, Lille

Pr Bernard Vialettes, Marseille

Pr Jean-Louis Schlienger, Strasbourg

Remerciements

Les auteurs remercient vivement le docteur Jacques Weill de Lille et le professeur Rachel Reynaud de Marseille, de leur contribution précieuse pour la rédaction des chapitres pédiatriques de l'ouvrage. Ils adressent aussi leurs remerciements au professeur François Maillot, médecin interniste du CHU de Tours pour son aide au chapitre Maladies métaboliques héréditaires.

Abréviations

5-HIAA	acide 5-hydroxy-indolacétique
AA	acide aminé
AAA	acide aminé aromatique
AAB	acide aminé branché
AAD	acétaldéhyde
AADH	acétaldéhyde déshydrogénase
Ac	anticorps
ACAT	acyltransférase
ACE	antigène carcino-embryonnaire
Acétyl-CoA	acétyl-coenzyme A
ACTH	*adrenocorticotropic hormone* ou corticotrophine
ADA	*American Diabetes Association*
ADFMS	aliments destinés à des fins médicales spéciales
ADH	*antidiuretic hormone* ou hormone antidiurétique
ADH	alcool déshydrogénase
ADN	acide désoxyribonucléique
ADP	adénosine diphosphate
AET	apports énergétiques totaux
AFD	Association française des diabétiques
AG	acides gras
AGE	*advanced glycation end products* ou produits avancés de la glycation
AGL	acide gamma-linolénique
AGL	acides gras libres
AGS	acides gras saturés
AGMIS	acides gras saturés mono-insaturées
AGPIS	acides gras saturés polyinsaturées
AGRP	*agouti-related peptide*
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AIRE	*autoimmune regulator*
AIT	*apical iodide transporter*
AJD	Aide aux jeunes diabétiques
ALD	affection de longue durée
AM	anorexie mentale
AMIE	*apparent mineralo-corticoid excess* ou excès apparent de minéralocorticoïdes
AMIR	anomalie microvasculaire intrarétinienne
AMM	autorisation de mise sur le marché
AMP	adénosine monophosphate
AMPc	adénosine monophosphate cyclique
AMPK	*AMP-activated protein kinase*
ANC	apports nutritionnels conseillés
ANF	facteur natriurétique de type A
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AP	activité physique
APECED	*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*
APS	*autoimmune polyendocrine syndrome*
APT	*allergy patch test*
ARA	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
ARP	activité rénine plasmatique
ASG	autosurveillance glycémique
ATP	adénosine triphosphate
ATS	antithyroïdien de synthèse
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
AUDIT	*Alcohol use disorders identification test*
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antivitamines K
AVP	arginine vasopressine
BH4	tétrahydrobioptérine
BLI	*body mass index*
BMP-6	*bone morphogenic protéine-6*
BNP	*brain natriuretic peptide*
C	carbone
CART	*cocaine and amphetamine related peptide*
CbS	cystathionine β synthétase
CCK	cholécystokinine
CDT	*carbohydrate deficient transferrin* ou transferrine désyalisé
CETP	*cholesterol ester transfer protein*
CG	charge glycémique
CGMS	*continuous glucose monitoring system*
CGRP	*calcitonin gene related peptide*
CIM	classification internationale des maladies
C-HDL	cholestérol-HDL
C-LDL	cholestérol-LDL
CLA	conjugués de l'acide linoléique
CLIP	*corticotropin-like intermediate peptide*
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CMT	cancer médullaire de la thyroïde
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNO	compléments nutritionnels oraux
COMT	catécholamine-O-méthyltransférase
Cp	comprimé
CPK	créatine phosphokinase

CRH *corticotropin-releasing hormone* ou corticolibérine
CRP *C-reactive proteine* ou protéine C-réactive
CSAPA centre de soins et d'accompagnement et de prévention en addictologie
CT cholestérol total
CVX maladies cardiovasculaires
DA degré alcoolique
DASH *Dietary Approaches to Stop Hypertension*
DCCT *diabetes control and complications trial*
DCI dénomination commune internationale
DER dépense énergétique de repos
DES dose sans effet
DET dépense énergétique totale
DEXA *dual-energy X-ray absorptiometry*
DFG débit de filtration glomérulaire
DHA *docosahexaenoic acid* ou acide docosahexaénoïque
DHAs *sulfate de déhydro-épiandrostérone*
DHE dihydro-ergotamine
DHEA déhydroépiandrostérone
DHT dihydrotestostérone
DIT di-iodotyrosine
DJA dose journalière admissible
DL50 dose létale pour 50 % des animaux
DMT *divalent metal transporter*
DOC désoxycorticostérone
DPP-4 *inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase*
DPS *Diabetes Prevention Study*
DSM *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EASD *European Association for the study of diabetes*
ECG électrocardiogramme
EDIC *epidemiology of diabetes intervention and complications*
EEG électro-encéphalogramme
EGF *endothelial growth factor*
EGIR *European Group for the Study of Insulin Resistance*
EMI erreurs innées du métabolisme
EPA *eicosapentaenoic acid* ou acide eicosapentaénoïque
ERO espèces réactives à l'oxygène
ETP éducation thérapeutique des patients
FC fréquence cardiaque
FDG fluorodéoxyglucose
FdR facteur de risque
FGF-23 *fibroblast growth factor 23*
FIHP *familial isolated hyperparathyroidism*
FISH fluorescence *in situ* sur hybridation
FN faux neurotransmetteurs
FO fond de l'œil
FODMAP *fermentescibles, oligosaccharides, dissacharides, monosaccharides and polyols*
FOS fructo-oligo-saccharides
FPG *fasting plasma glucose*
FSH *follicle-stimulating hormone*
FT3 *free triiodothyronine* ou triiodothyronine libre ou T3 libre
FT4 *free thyroxine* ou thyroxine libre ou T4 libre
G6P glucose-6-phosphate
GABA acide gamma-aminobutyrique
GAD *glutamic acid decarboxylase*
GALT *gut-associated lymphoid tissue*
GCB glucocérébrosidase
GGT gamma-glutamyl transférases
GH *growth hormone* ou hormone de croissance
GHD déficit en hormone de croissance
GHRH *growth hormone releasing hormone*
GIP *gastric inhibiting peptide*
GLP glucides, lipides et protéines
GMPc guanosine monophosphate cyclique
GNRI *Geriatric nutritional risk index* ou indice de risque nutritionnel gériatrique
GnRH *gonadotropin releasing hormone*
HAP hyperaldostéronisme primaire
HAPO *hyperglycemia adverse pregnancy outcome*
HAS Haute Autorité de santé
HCG hormone gonadotrophine chorionique
HDL *high density lipoprotein* ou lipoprotéine de haute densité
HFCS *high fructose corn syrup*
HGPRT hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase
HHH Hypogonadisme hypogonadotrope
HLA *human leukocyte antigen*
HPA hydrocarbures aromatiques polycycliques
HPO hyperglycémie provoquée par voie orale
HPT hyperparathyroïdie
HTA hypertension artérielle
HTIC hypertension intracrânienne
HTG hypertriglycéridémie
HVG hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse
IAA *insulin autoantibodies*
IC intervalle de confiance
IC insuffisance cardiaque
ICA *islet cell antibody*
ICP *infancy–childhood–puberty*
IDF *International Diabetes Federation*
IDL *intermediary density lipoprotein*
IDM infarctus du myocarde
IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion

IFCC *International Federation of clinical chemistry*
IFN interféron
Ig immunoglobuline
IG index glycémique
IGF *insulin-like growth factor*
IM intramusculaire
IMC indice de masse corporelle
Inpes Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
IOP insuffisance ovarienne prématurée
IPP inhibiteurs de la pompe à protons
IRC insuffisance rénale chronique
IRM imagerie par résonance magnétique
IRP *iron regulatory protein*
IRS inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
ISPAD *International Society for pediatric and adolescent diabetes*
IV intraveineux
LADA *latent autoimmune diabetes in adult*
LCAT lécithine cholestérol acyltransférase
LCR liquide céphalorachidien
LDL *low density lipoprotein* ou lipoprotéine de basse densité
LH *luteinizing hormone*
LHRH *luteinizing hormone releasing hormone*
LP lipoprotéine
LPH *lipotropin hormone*
LPL lipoprotéine lipase
MAPA monitorage ambulatoire de la pression artérielle
MAO monoamine-oxydase
MCAD *medium chain acyl-CoA-dehydrogenase*
MCH *melanin-concentrating hormone*
MdR métabolisme de repos
MDRD *modification of diet in renal disease*
MELAS *myoencephalopathy, lactic acidosis, stroke like episodes*
MET *metabolic equivalent task*
MEOS *microsomal ethanol oxidazing system*
MH méthylhistidine
MIBG métaiodobenzylguanidine
MICI maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MIDD *maternally inherited diabetes and deafness*
MIT mono-iodotyrosine
MM masse maigre
MNA *Mini nutritional assessment*
MOC maladie osseuse constitutionnelle
MODY *maturity-onset diabetes of the young*
MP monophosphate
MSH *melanocyte stimulating hormone*
NACRe Réseau national alimentation cancer recherche
NAP niveau d'activité physique
NASH *non alcoholic steatohepatitis*
NCEP-ATP III *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*
NE nutrition entérale
NEM néoplasie endocrinienne multiple
NFS numération globulaire et formule sanguine
NGSP *national glycohemoglobin standardization program*
NICE *National Institute for Clinical Excellence*
NIH *National Institutes of Health*
NIS *natrium iodide symporter* ou symporteur Na^+/I^-
NP nutrition parentérale
NPH neutral protamine hagedorn
NPIP nutrition parentérale intrapéritonéale
NPY neuropeptide Y
NRI *nutritional risk index* ou indice de risque nutritionnel
OCT *optical coherence tomography*
OCT ornithyl carbamyl transférase
OMS Organisation mondiale de la santé
PA pression artérielle
PAI projet d'accueil individualisé
PAI-1 *plasminogen activator inhibitor-1*
PAD pression artérielle diastolique
PAS pression artérielle systolique
PCU phénylcétonurie
PDS pendrine
PEAI polyendocrinopathie auto-immune
Phe phénylalanine
PINI *Prognostic inflammatory and nutritional index*
PSL position latérale de sécurité
POMC pro-opiomélanocortine
PNNS Programme national nutrition santé
PP polypeptide pancréatique
PPAR *peroxysome proliferator-activated receptor*
PPY peptide intestinal tyrosine-tyrosine 3–36
PRL prolactine
PSA antigène prostatique
PSHP pseudo-hypoparathyroïdie
PTH *parathyroïd hormone* ou parathormone
PTHrP *PTH related peptide*
PTU propylthio-uracile
RCIU retard de croissance intra-utérin
RD rétinopathie diabétique
RDP rétinopathie diabétique proliférante
RDPP rétinopathie diabétique préproliférante
rhGH hormone de croissance humaine recombinante
RPPP phosphoribosylpyrophosphate

RR risque relatif
RTSH récepteur de TSH
SA semaine d'aménorrhée
SAOS syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SBP *sex binding protein*
SDH succinate déshydrogénase
SERM modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes
SFD Société francophone du diabète
SFE Société française d'endocrinologie
SFGG Société française de gériatrie et gérontologie
SGTL *sodium–glucose co-transporter*
SIADH syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SIDA syndrome d'immunodéficience acquise
SII syndrome de l'intestin irritable
SI-TSH sécrétion inappropriée de TSH
SLA sclérose latérale amyotrophique
SM syndrome métabolique
SNC système nerveux central
SO stress oxydant
SRA système rénine–angiotensine
SRAA système rénine–angiotensine–aldostérone
SRI syndrome de renutrition inappropriée
SUR *sulfonylurea receptor*
TA tension artérielle
TA tissu adipeux
TBG *thyroxine binding globulin*
TCA troubles du comportement alimentaire ou troubles des conduites alimentaires
TDM tomodensitométrie
TeBG *testosterone estradiol binding globulin*
TEP tomographie d'émission de positrons
TG talon-genou
Tg thyroglobuline
TG triglycérides
TIPS tarif interministériel des prestations sanitaires et sociales
TmPi transport rénal maximal
TNF *tumor necrosis factor*
TPO thyroperoxydase
TPO test de provocation par voie orale
TPP thyroïdite du post-partum
TRH *thyrotropin-releasing hormone* ou thyréolibérine
TRP taux de réabsorption des phosphates
TSH *thyroid stimulating hormon* ou hormone thyréostimulante ou thyréostimuline
TT tour de taille
TTE trouble trophique des extrémités
Tyr tyrosine
UCD déficits du cycle de l'urée
UKPDS *UK prospective diabetes study*
UHT ultrahaute température
UPR *unfolding protein response*
Va volume d'alcool
VADS voies aérodigestives supérieures
VDR *vitamine D receptor* ou récepteur de la vitamine D
VEGF *vascular endothelial growth factor*
VES volume extracellulaire
VGM volume globulaire moyen
VHB virus de l'hépatite B
VIH virus de l'immunodéficience humaine
VIP *vasoactive intestinal peptide*
VLCAD *very long chain acyl-CoA-dehydrogenase*
VLCD *very low calorie diet*
VLDL *very low density lipoprotein*
VNTR *variable number tandem repeat*

La consultation du malade endocrinologique

Approches clinique, morphologique, fonctionnelle, thérapeutique

PLAN DU CHAPITRE

La consultation du malade endocrinologique : voir et écouter

C'est une faute assez communément commise de croire que la suspicion ou l'élimination d'un désordre endocrinien conduisent à envisager la mise en œuvre d'évaluations hormonales ou morphologiques multiples. Celles-ci sont maintenant largement mises à la disposition de l'ensemble des médecins.

En réalité, l'évaluation clinique est en la discipline d'une richesse inouïe. La clinique apporte les éléments les plus précieux pour évoquer la dysfonction hormonale. Elle apprécie sa signification, son étiologie, son pronostic, et contribue à l'opportunité de traiter. Les examens viennent seulement conforter un diagnostic cliniquement évoqué, quantifier les données, authentifier l'origine lésionnelle ou fonctionnelle, acquise ou génétique, isolée ou associée du désordre.

À l'inverse, les explorations imposent désormais aux cliniciens la caractérisation chez des sujets apparemment peu symptomatiques d'« incidentalomes » : découverte par l'imagerie de tumeurs des glandes endocrines (nodules thyroïdiens, surrénaliens, hypophysaires…), mise en évidence par les explorations biologiques de particularités hormonales infracliniques (anomalie isolée de taux de TSH, caractérisation d'anticorps…). Il appartient au médecin d'apprendre à gérer ces situations, tantôt vénielles, tantôt significatives. L'expérience acquise et transmise dans un certain nombre de référentiels régulièrement révisés, la confrontation au contexte général du patient constituent des atouts précieux.

L'endocrinologie est la science des hormones. Par définition, une hormone est une substance élaborée par une structure spécialisée, passant dans la circulation sanguine, activant un certain nombre de récepteurs, et capable de rétrocontrôler directement ou indirectement sa propre production.

Les hormones les plus emblématiques sont produites par le *système des glandes endocrines compactes* : hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales, pancréas endocrine, gonades. D'autres sont élaborées et mises en circulation par le *système endocrinien diffus*, constitué d'un ensemble de cellules à potentialité endocrine disséminées dans le cerveau, l'appareil respiratoire, le cœur, le tractus digestif, l'endothélium vasculaire…

Toutes influencent à des degrés divers le développement, l'état des tissus et des organes. Ainsi l'état de la peau et du tissu cutané, de la musculature, de l'os, de l'appareil cardiovasculaire, respiratoire, digestif, du comportement neuropsychique, de la sexualité, des capacités de reproduction… est modifié par le degré des imprégnations hormonales. Il en est de même pour les régulations hydriques, pondérales, les équilibres métaboliques…

La rupture des équilibres hormonaux est responsable de modifications cliniques, physiques ou fonctionnelles, habituellement non spécifiques. Mais – pour qui sait voir et écouter – leur regroupement apparaît ordinairement suffisamment suggestif pour qu'un diagnostic clinique soit évoqué ou retenu.

Approche clinique

Regarder

Les **données de l'inspection** sont essentielles :

- colorations de la peau : pâleur d'albâtre des hypopituitaires (sans guère de décoloration muqueuse), mélanodermie des addisoniens (figure 1.1), érythrose des cushingiens, mélasma des imprégnations estrogéniques excessives (figure 1.2), pâleur jaunâtre avec érythrose des lèvres et des pommettes et aspect carotinémique des paumes de mains au cours du myxœdème;
- hypertrophie de l'extrémité céphalique avec rides profondes du front, creusement du sillon nasogénien, élargissement de la base de la pyramide nasale, hypertrophie de la houppe du menton, écartement des incisives, hautement suggestifs de l'acromégalie (figure 1.3);
- arrondissement lunaire du visage et empâtement du cou, infiltration translucide des paupières au cours du myxœdème (figure 1.4);
- creusement des fosses temporales, raréfaction de la boule graisseuse de Bichat des sujets amaigris, comme au cours des états thyréotoxiques (figure 1.5), des insuffisances surrénales et pituitaires;



Figure 1.1 Deux sœurs, l'une souffrant de maladie d'Addison par rétraction corticale d'origine auto-immune, l'autre atteinte d'un hypopituitarisme antérieur par hypophysite auto-immune. En dépit des traitements substitutifs reçus, observer l'hyperpigmentation résiduelle de l'une, la pâleur cutanée de l'autre.

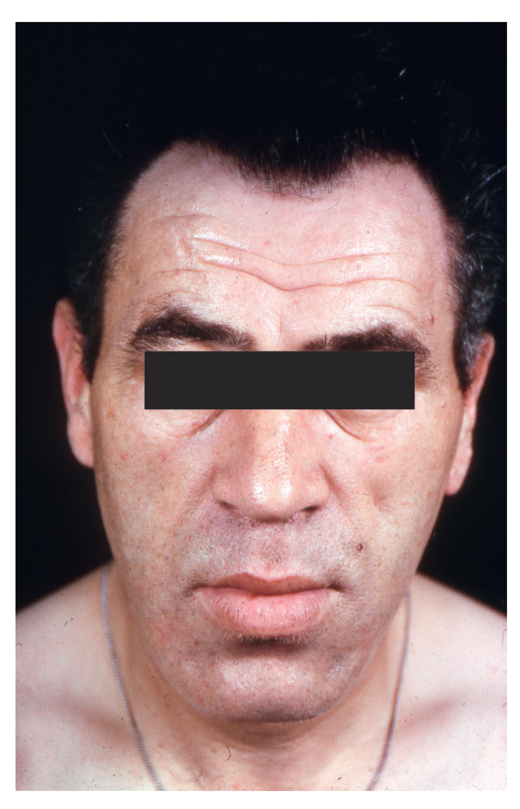


Figure 1.3 Acromégalie. Remarquer l'élargissement de la base de la pyramide nasale, l'hypertrophie de la houppe du menton, les sillons nasogéniens prononcés. Ils constituent au niveau du visage les signes les plus caricaturaux des acromégalies constituées.



Figure 1.2 Mélasma. Hyperpigmentation localisée à bords irréguliers, liée aux imprégnations estrogéniques, par exemple à l'occasion de la grossesse (chloasma ou masque de grossesse) mais parfois aussi sous contraceptif.



Figure 1.4 Aspect caricatural de myxœdème post-ménopausique : infiltration lunaire du visage, bouffissure translucide des paupières. Noter par contraste l'érythrocyanose des lèvres et des pommettes.

- brillance du regard, rétraction et parfois hyperpigmentation des paupières, exophtalmie caractéristiques de l'œil basedowien (figure 1.6) ;
- aspect fin et soyeux de la chevelure des hypopituitaires, absence de golfes frontaux des hommes hypogonadiques, cheveux ternes et raréfiés des hypothyroïdiens en rappelant chez eux la classique dépilation de la queue des sourcils ;
- augmentation de la pilosité prétragienne ou de la lèvre supérieure avec parfois acné, golfes frontaux suggestifs d'hyperandrogénie féminine ;
- saillie cervicale antérieure parfois largement étendue, et mobile lors de la déglutition, authentifiant la présence d'un goitre (figure 1.7) ;
- mains larges et épaisses de l'acromégale, empâtement et engourdissement des doigts des hypothyroïdiens, mains finement ridées et pâlottes des hypopituitaires, aspect brun sale du dos des mains des addisoniens, se renforçant au niveau des jointures et affectant aussi les lignes de la main ;
- aspect élargi « en poteau » des jambes au cours du myxœdème, hypertrophie musculaire pseudo-athlétique des lipodystrophies généralisées ou localisée.

L'intensité des signes témoigne ordinairement plutôt de l'ancienneté que de l'intensité de la dysfonction hormonale.

On ajoute à ces données d'inspection que l'apparence témoigne aussi du passé hormonal des individus : petite taille harmonieuse des insuffisances somatotropes, macroskélie avec allongement singulier de la longueur des membres (figure 1.8), bassin haut perché des retards pubertaires ou des hypogonadismes masculins ou féminins (syndromes de Klinefelter, de Kallmann-De Morsier…). On découvre des



Figure 1.5 Amaigrissement consomptif au cours d'un état thyréotoxique longtemps méconnu, comme il n'est pas exceptionnel dans le sexe masculin.



Figure 1.6 **Ophtalmopathie liée à la maladie de Basedow : exophtalmie vraie, rétraction et infiltration des paupières, brillance du regard.**



Figure 1.8 **Macroskélie (allongement exagéré de la longueur des membres) avec impubérisme.**



Figure 1.7 **Goitre : déformation cervicale antérieure, mobile lors des mouvements de déglutition.**



Figure 1.9 **Vitiligo : plages de décoloration cutanée, témoignant d'une prédisposition aux maladies auto-immunes.**

arguments en faveur d'une participation auto-immune à l'origine des dysfonctions : taches de décoloration cutanée localisées ou plus diffuses constituant le vitiligo (figure 1.9), plaques d'alopécie, pelade décalvante ou universelle (figure 1.10) avec apparition précoce (avant l'âge de 30 ans) de cheveux blancs (canitie) ou de mèches blanches. À l'inverse des plaques pigmentées souvent proches de la ligne médiane, irrégulièrement étendues vers la périphérie à bords déchiquetés sont hautement évocatrices du syndrome de McCune-Albright. On les distingue des taches café au lait plus régulières de la maladie de von Recklinghausen (figure 1.11) qui s'associent aux molluscums sessiles et pédiculés, aux neurinomes, mais aussi aux phéochromocytomes, à une prévalence accrue d'épithéliomas papillaires de la thyroïde.

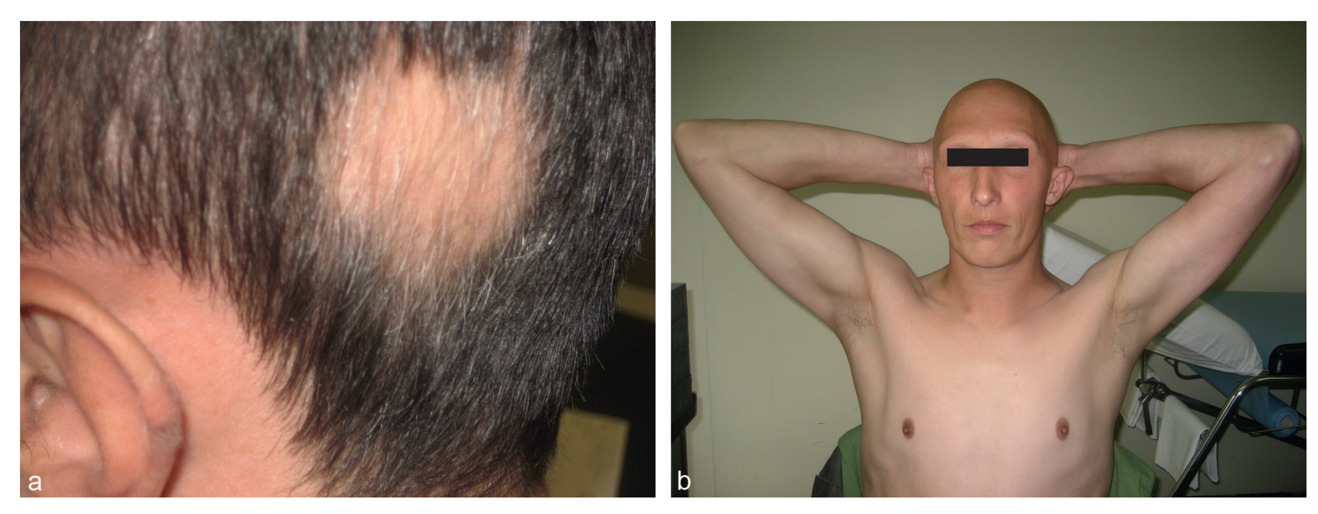


Figure 1.10 Pelade. a. Plaque de pelade avec canitie (apparition précoce de cheveux blancs) s'associant à une hypothyroïdie acquise chez un homme jeune. **b.** Pelade universelle au cours d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (avec hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale et candidose unguéale) : l'alopécie universelle s'accompagne de la disparition des cils, sourcils et de toute autre pilosité corporelle.



Figure 1.11 Taches pigmentées. a. Syndrome de McCune-Albright : plage hyperpigmentée, à bords déchiquetés (« comme la côte du Maine »), proches de la ligne médiane, à développement unilatéral. Elle s'associe à des signes de puberté précoce, souvent révélatrice, parfois à des atteintes osseuses, des anomalies hypophysaires… **b.** Maladie de von Recklinghausen : tache « café au lait », de dimensions moyenne, à contour régulier (« comme la côte de la Californie »), ici associée à une efflorescence d'autres localisations cutanées, à un neurinome sessile. D'autres tumeurs nerveuses (neurinomes, gliomes, schwannomes) sont possibles, et le phéochromocytome est à rechercher de principe.

Un aspect marfanoïde des patients, des neuromes muqueux suggèrent le syndrome de Gorlin où l'on observe cancer médullaire, phéochromocytomes. Des lentigines sous forme de taches pigmentées, notamment de la région péribuccale, suggèrent un syndrome de Carney que caractérisent aussi des désordres corticosurrénaux, thyroïdiens, hypophysaires (figure 1.12). Une efflorescence de molluscums avec *acanthosis nigricans* (sous forme d'un aspect rugueux, quadrillé, brunâtre de la peau des aisselles, du cou, des régions génito-curales) est constatée non spécifiquement dans les états d'hyperinsulinisme extrême, dans les hyperproductions d'hormone de croissance (figure 1.13). Des plaques surélevées, érythrosiques et squameuses, parfois ulcérées conduisent à évoquer l'érythème nécrolytique et migrateur s'associant au diabète sucré, en liaison avec des tumeurs pancréatiques productrices de glucagon (glucagonomes).

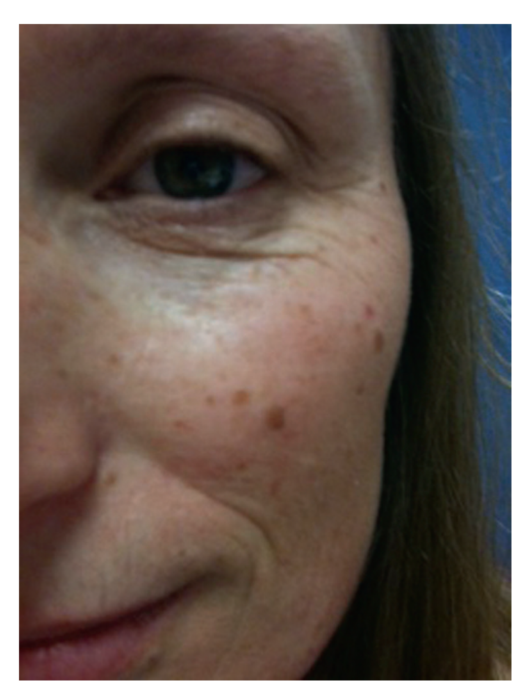


Figure 1.12 **Lentigines au cours d'un syndrome de Carney.** *Source : Pr Bertherat.*

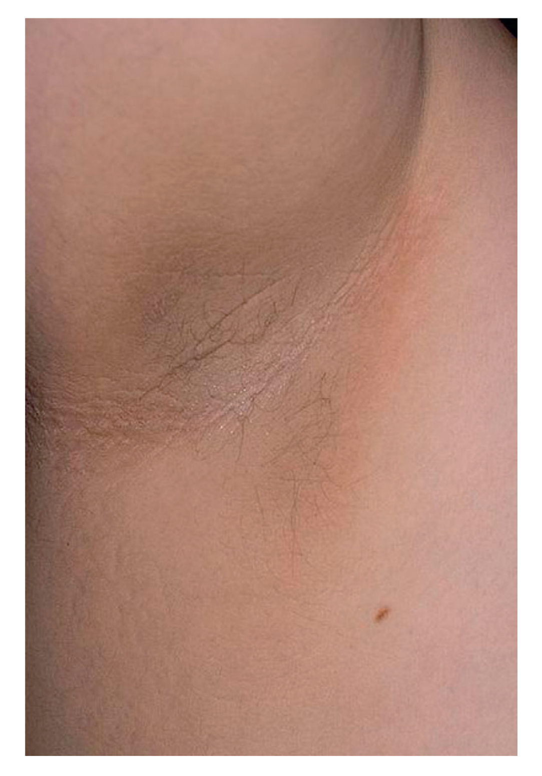


Figure 1.13 ***Acanthosis nigricans.***

Écouter

Les données de l'**interrogatoire** complètent fort heureusement les données de l'inspection : *« Écouter le malade, il vous donne le diagnostic »* (Osler). On précisera les antécédents familiaux, certes d'autres endocrinopathies hypophysaires, thyroïdiennes, surrénaliennes, mais aussi de diabète sucré, d'ulcères gastroduodénaux, de lithiases rénales, de maladies générales, d'affections auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, fibrose multiloculaire…). Les données sont suggestives de prédisposition aux néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 1 ou 2, de polyendocrinopathies auto-immunes surtout de type 2. On fera raconter par le patient l'installation progressive ou plus aiguë de la symptomatologie. On appréciera l'impact général de la maladie : le degré d'asthénie (toutes les dysfonctions endocriniennes fatiguent), son mode d'expression physique, psychique, intellectuel ; les modifications du poids et de l'appétit ; l'état de la soif, de la diurèse ; une éventuelle hypersudation froide, chaude, diffuse ou localisée, permanente ou occasionnelle. On vérifiera l'état de la régulation thermique (frilosité, thermophilie ou thermophobie) et celui des appareils cardiovasculaire (palpitations, dyspnée permanente ou à l'effort), digestif (constipation récente, disparition d'une constipation ancienne ou diarrhée), musculaire (crampes, asthénie à l'effort, amyotrophie des ceintures), cutané (sécheresse, prurit, fragilité, excoriations, ecchymoses…). Les dysfonctions hormonales ont toutes une incidence sur l'état psychologique : des troubles de l'émotivité, de l'humeur, une tendance dépressive seront recherchés. Les états psychotiques sont l'expression possible de désordres hormonaux, se constituant sur des personnalités fragiles (ces situations constituent les psychoses endocriniennes).

En fonction du contexte, on recherchera et on précisera d'éventuelles incidences sur le développement pubertaire, l'état gonadique. Les signes sont éloquents chez la femme jeune : altération de l'installation ou du déroulement des cycles menstruels, découverte d'un écoulement lacté, d'un hirsutisme, signes de déféminisation dont attestent la réduction de l'abondance de la graisse mammaire, la sécheresse vaginale. Les signes sont plus discrets, méconnus ou cachés dans les hypogonadismes masculins : on se méfiera des hommes se plaignant de fatigue, ce qui est souvent leur façon d'exprimer une diminution de la libido, une dysfonction érectile. Dans les hypogonadismes masculins est constatée une diminution de la pilosité corporelle. Mais le rasage constitue un facteur d'entretien de la pilosité, et chez certains l'entretien d'une barbe abondante constitue un moyen de masquer la défaillance hormonale. Dans les deux sexes, la révélation d'un hypogonadisme par un état d'ostéoporose est commune. On n'admettra qu'avec prudence le diagnostic de ménopause précoce lors de tout arrêt un peu prématuré des menstruations, surtout en l'absence de bouffées vasomotrices.

Examiner

De toutes les glandes endocrines, la **thyroïde** est la plus accessible à l'examen clinique. Contrairement à certaines affirmations réductrices, la glande thyroïde normale est souvent palpable, parfois visible chez la femme jeune, mince, au cou gracile, sous forme d'une discrète déformation prétrachéale mobile lors de la déglutition. Qui veut palper la thyroïde doit avoir l'ambition de palper l'axe trachéal : chez un sujet assis et adossé, le parenchyme thyroïdien est perçu sous forme d'une interposition, gênant latéralement la palpation des anneaux trachéaux. On parle cliniquement de goitre lorsque la surface de chacun des lobes excède celle de la dernière phalange du pouce du sujet qu'on examine (il existe

une bonne correspondance entre le morphotype du sujet et le volume de la thyroïde). À l'inverse, la loge thyroïdienne est vide (après thyroïdectomie totale, à distance de l'administration d'iode 131 ou lors des involutions thyroïdiennes spontanées) lorsque les doigts entrent en contact parfaitement avec les anneaux trachéaux depuis les cartilages laryngés (le cartilage thyroïde surmontant le cartilage cricoïde dont l'hypertrophie médiane constitue dans le sexe masculin la pomme d'Adam) jusqu'à la hauteur des articulations sternoclaviculaires. Malgré tout, chez bien des sujets, l'adiposité cervicale, la forte musculature (notamment dans le sexe masculin), une voussure dorsale avec hypercyphose cervicale (comme chez le sujet âgé) rendent très mal commode l'appréciation clinique de la morphologie thyroïdienne.

Les volumineux goitres se développent latéralement en dehors du sterno-cléïdo-mastoïdien, retombent parfois « en sonnaille » en avant du plastron sternal, plus souvent plongent en arrière du manubrium, fusant vers le médiastin antérosupérieur, plus rarement dans le médiastin moyen. Les hypertrophies localisées mobiles lors des mouvements de déglutition caractérisent les nodules thyroïdiens uniques ou multiples, constitués aux dépens de la thyroïde de volume normal ou au sein de goitres.

La douleur est possible dans les maladies thyroïdiennes. Elle correspond à une distension de la capsule telle qu'on l'observe au cours des saignements (hématocèle), des thyroïdites aiguës ou subaiguës, plus rarement mais dramatiquement dans les cancers thyroïdiens à forme aiguë ou les anaplasiques. Les signes compressifs s'expriment sous forme d'une voix bitonale, ou plus souvent étouffée ; cette situation est suggestive d'une compression récurrentielle, tout comme les troubles de la déglutition des liquides (le nerf récurrent gouverne la sensibilité de la paroi pharyngée postérieure qui conditionne l'ouverture de la bouche de Killian ce qui rend compte du risque de fausses routes). La dysphagie pour les solides est plus rare, sauf dans les goitres cervicaux s'insinuant en arrière des articulations sternoclaviculaires, exerçant un appui sur l'œsophage, indirectement via la trachée. Une compression extrinsèque directe de l'œsophage est rare, mais possible dans les goitres cervicothoraciques s'insinuant dans le médiastin moyen en intertrachéo-œsophagien. Le retentissement compressif sur l'axe trachéal détermine une dyspnée inspiratoire, positionnelle et un cornage audible lors de la ventilation forcée. Une turgescence jugulaire, une circulation collatérale basicervicale ou préthoracique traduisent une gêne au retour veineux que démasque aussi éloquemment la manœuvre de Pemberton : la position bras levés collés contre les oreilles durant une minute fait apparaître un aspect érythrosique cramoisi du visage (figure 1.14). Ces signes cliniques sont précieux pour l'appréciation du retentissement du goitre. Ils apparaissent souvent plus déterminants pour la décision opératoire que bien des explorations paracliniques.

L'**hypophyse** n'exprime qu'imparfaitement sa souffrance. Les céphalées liées à une hypertension intrasellaire sont typiquement de siège rétro-oculaire, bitemporal ou frontal (souvent attribuées à tort à une sinusite, ce qui n'est guère crédible en l'absence d'écoulement narinaire). L'amputation du champ visuel, longtemps méconnue par le patient, traduit le retentissement sur le chiasma optique ; elle est détectable au doigt sous forme d'une quadranopsie bitemporale supérieure, puis d'une hémianopsie bitemporale. Les troubles de l'oculomotricité par envahissement du sinus caverneux, une rhinorrhée claire ou sanglante par rupture de la corticale sellaire ou envahissement sphénoïdal sont possibles.

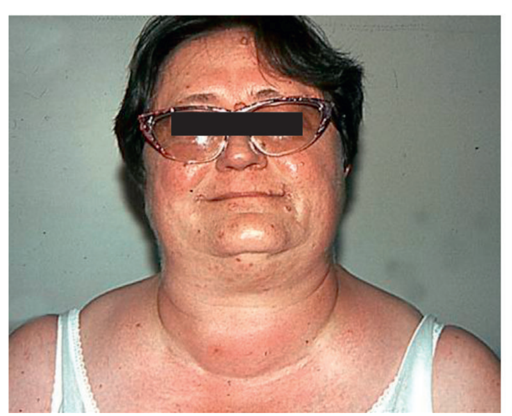




Figure 1.14 Érythrose du visage, démasquée par l'élévation des bras collés contre les oreilles (manœuvre de Pemberton). Elle traduit un retentissement veineux compressif du goitre.

Les tuméfactions du **pancréas endocrine**, les volumineuses tumeurs de la **surrénale** peuvent déterminer des douleurs sourdes, profondes, localisées ou diffuses, des signes liés à la compression ou à l'envahissement des organes de voisinage. Elles ne sont guère palpables et, le plus souvent, c'est l'abaissement du rein plutôt que l'adrénomégalie qui est perçu dans le flanc ou en arrière dans l'angle costomusculaire donnant le contact lombaire. Le développement de circulations collatérales, l'abolition unilatérale des réflexes abdominaux supérieurs (décrits dans les volumineux phéochromocytomes) constituent des données classiques.

L'**examen des bourses** est particulièrement précieux chez les hommes consultant pour infertilité et/ou gynécomastie. La dilatation variqueuse du scrotum (varicocèle) favorise des altérations de la spermatogenèse (figure 1.15) ; elle a valeur séméiologique en faveur d'une tumeur notamment rénale lorsqu'elle siège à droite, ou à gauche seulement si elle est récemment apparue. On peut, en cas de gynécomastie, découvrir une tumeur testiculaire coiffée par l'épididyme (signe de Chevassu), correspondant à un séminome ou un dysembryome producteur d'HCG, tandis que les tumeurs à cellules de Leydig productrices d'estrogènes, ne sont guère perçues cliniquement. Dans le sexe féminin, la constatation de troubles menstruels, d'un hirsutisme ou d'un syndrome de masculinisation impose l'examen gynécologique et l'appréciation morphologique et fonctionnelle **des ovaires et de la surrénale**.

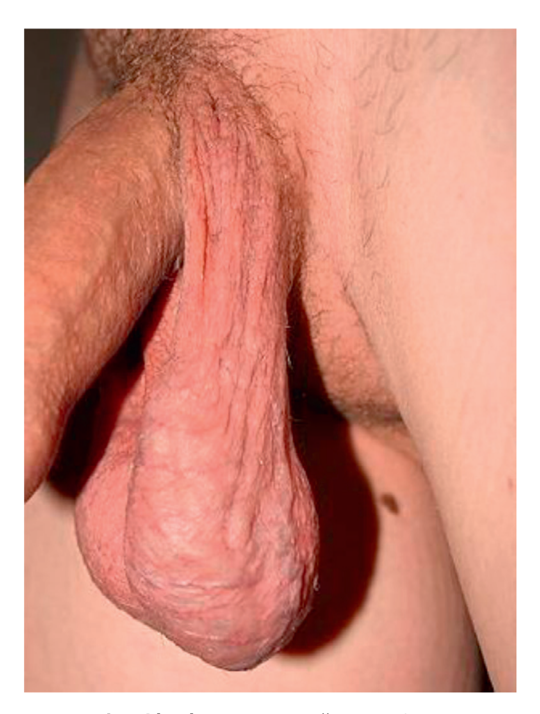


Figure 1.15 Varicocèle du scrotum. Elle entretient une augmentation de la chaleur locale, susceptible d'altérer la spermatogenèse et d'expliquer des cas d'infertilité masculine.

Approche morphologique et morphofonctionnelle

Elle diffère selon les organes mis en cause.

L'**hypophyse** s'explore avant tout par l'examen en résonance magnétique nucléaire (IRM). Il comporte des coupes frontales ou coronales parfois axillaires, en T1 et en T2, ordinairement complétées par l'injection de gadolinium (en l'absence de grossesse). L'IRM visualise parfaitement la tige pituitaire, le lobe antérieur et l'hypersignal de la post-hypophyse fonctionnelle (figure 1.16). L'examen démontre physiologiquement le parfait respect des citernes optiques pré- et rétrochiasmatiques, du chiasma, de l'hypothalamus, des sinus caverneux. La classique radiographie de crâne est devenue désuète en cas de pathologie hypothalamo-hypophysaire authentifiée. Son opportunité peut encore se discuter, en même temps que la détermination radiographique de l'âge osseux, dans les insuffisances du développement pubertaire afin de vérifier l'absence de calcifications suggestives de craniopharyngiomes ou de tumeur hypophysaire évidente déformant la selle turcique, signant alors précocement l'organicité. Chez les acromégales dont l'adénome apparaît non évolutif ou nécrosé à l'âge adulte, la radiographie garde la mémoire des déformations des sinus, de la selle turcique, de l'hypertrophie du tubercule de la selle et du bec acromégalique.

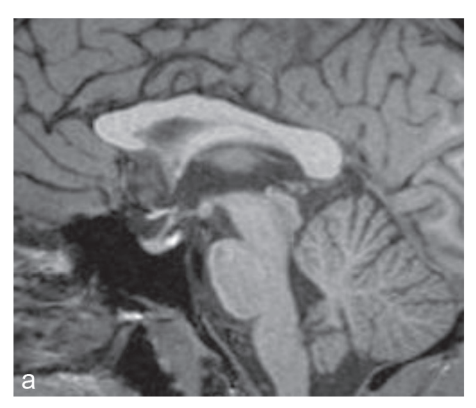




Figure 1.16 Aspect normal de l'hypophyse de face et de profil en IRM. Le signal de l'antéhypophyse est homogène et la hauteur de l'hypophyse n'excède guère physiologiquement 5 mm. Une hypertrophie de l'hypophyse s'observe cependant durant l'adolescence et en cours de grossesse. Noter l'hypersignal spontané de la posthypophyse qui traduit la présence de vasopressine. L'hypersignal disparaît au cours des diabètes insipides d'origine centrale et peut manquer aussi en cas d'hyperhydratation.

L'**échographie** est devenue l'examen principal de l'évaluation de la **thyroïde** (figure 1.17). Elle en précise la situation, les dimensions (la plus importante est l'épaisseur de chacun des lobes, ordinairement inférieure à 15 mm, nécessairement pathologique au-delà de 20 mm), l'échogénicité (diminuée dans les thyroïdites), l'homogénéité ou la déformation par des formations pseudo-nodulaires ou nodulaires, la vascularisation (au Doppler) ou la dureté (en élastrométrie), l'état des aires ganglionnaires (en distinguant les ganglions et les adénopathies). La scintigraphie est effectuée avec le technétium, ou mieux avec l'iode 123 dès qu'existe une altération de la fonction thyroïdienne. La cartographie est devenue l'examen le moins important pour l'évaluation diagnostique ou pronostique de nodules thyroïdiens normofonctionnels, même si l'exploration conserve quelques indications dites de seconde intention. L'évaluation par le test de fixation de l'iode 123 est précieuse pour le diagnostic étiologique de certains hyper- ou hypofonctionnements thyroïdiens de diagnostic délicat.

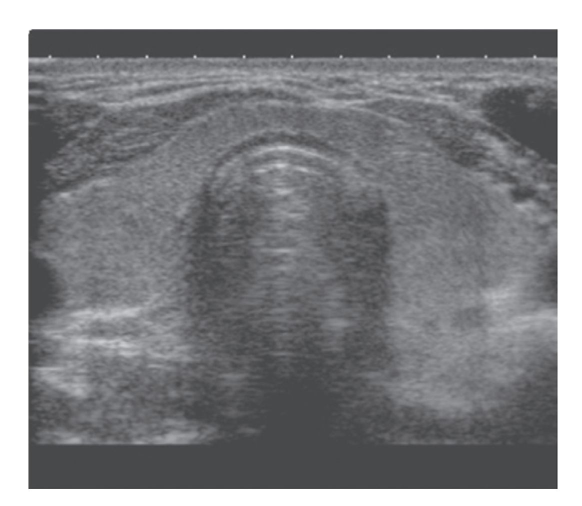


Figure 1.17 Aspect normal de la thyroïde en échographie (coupe transversale). L'examen précise les dimensions de chacun des lobes : hauteur (ordinairement proche de 40–50 mm), largeur (10–12 mm) et épaisseur (10–12 mm). Si on assimile chacun des lobes à une sphère (le volume d'une sphère est de 4/3 π r^3), le volume d'un lobe est proche de h × l × e × 0,52). Le volume thyroïdien assimilé à la somme de chacun des lobes est alors estimé physiologiquement à 10–12 cm^3. On parle de goitre au-delà de 16 cm^3 chez l'adolescent, 18 cm^3 chez la femme adulte et 20 cm^3 chez l'homme. (On a montré que ce mode de calcul minore les valeurs réelles de la thyroïde et que la multiplication par un facteur 0,6 serait plus exacte. De plus il n'est pas légitime en toutes circonstances de négliger le volume de l'isthme.)

La détection du caractère plongeant des goitres est permise simplement par **la radiographie thoracique de face et de profil** (figure 1.18). L'exploration tomodensitométrique est à prendre avec prudence pour l'évaluation préopératoire des volumineux goitres cervicaux à prolongement endothoracique, sauf à se dispenser de l'injection de produits de contraste iodés qui pourraient précipiter la survenue de dysfonction thyroïdienne, surtout d'hyperthyroïdie. Elle peut être avantageusement remplacée par l'exploration en IRM qui, notamment dans le plan frontal, fournit au chirurgien une appréciation précieuse de l'évaluation inférieure du développement endothoracique. L'examen par tomographie d'émission de positrons (TEP) est réservé à l'évaluation de certains cancers thyroïdiens, notamment réfractaires à la chirurgie ou à l'iode 131.

Les **parathyroïdes normales** ne sont pas repérées par l'examen clinique, l'échographie cervicale ou la scintigraphie. Seuls les adénomes déterminent en échographie une tuméfaction localisée typiquement juxtathyroïdienne, hypo-échogène, vascularisée par un seul pédicule. L'examen scintigraphique consiste en la comparaison de la fixation d'un isotope capté seulement par la thyroïde (iode 123) et un autre fixé par thyroïde et parathyroïdes

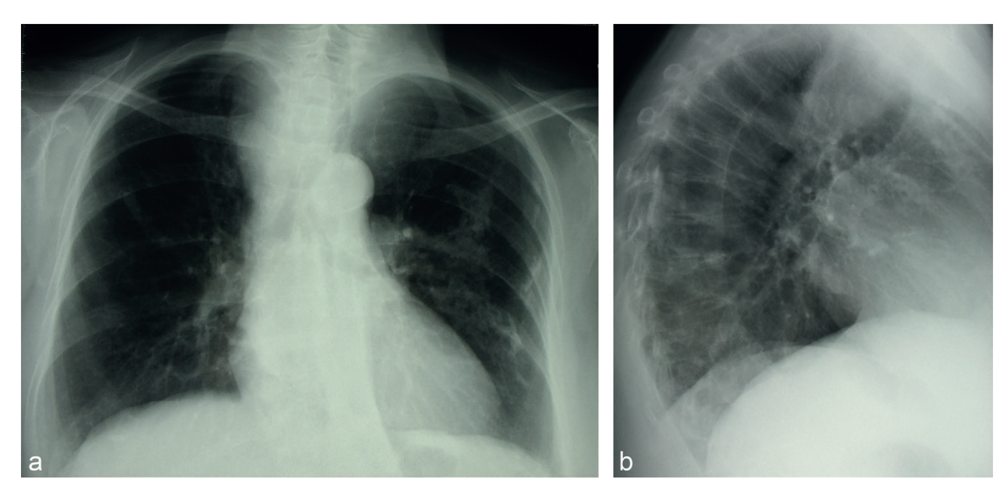


Figure 1.18 Détection par la radiographie de thorax du prolongement endothoracique d'un goitre cervical. a. De face : élargissement « en coupe de Champagne ». **b.** De profil : opacité constituée dans le médiastin antérosupérieur.

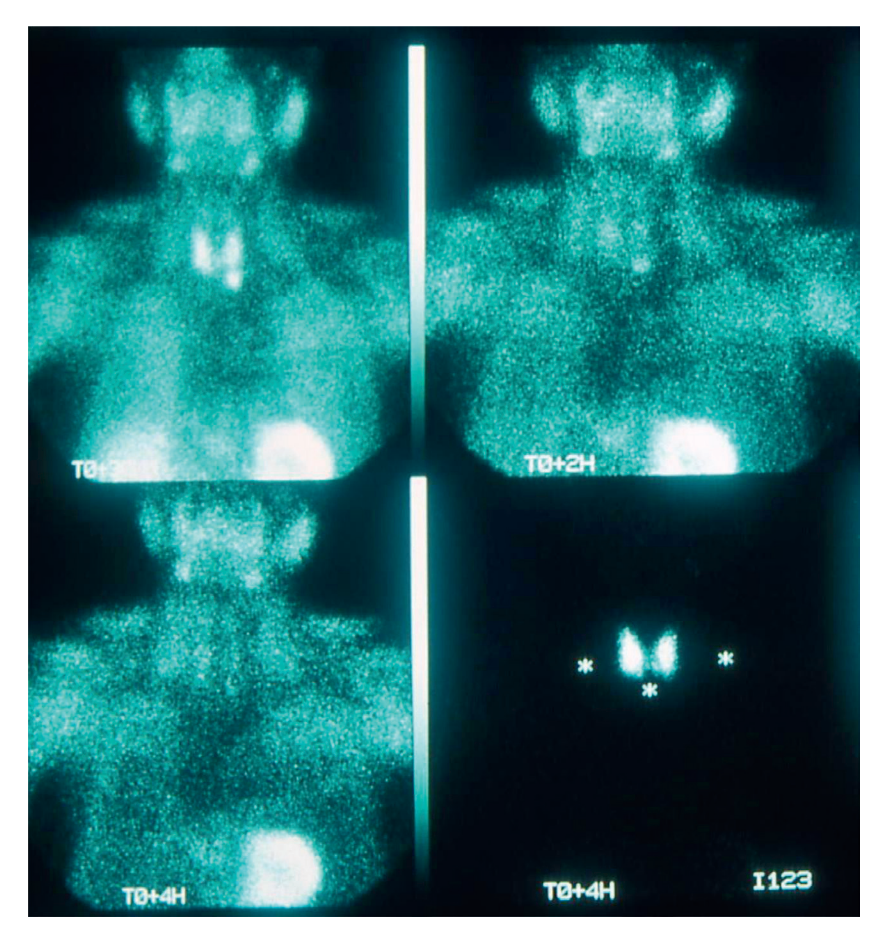
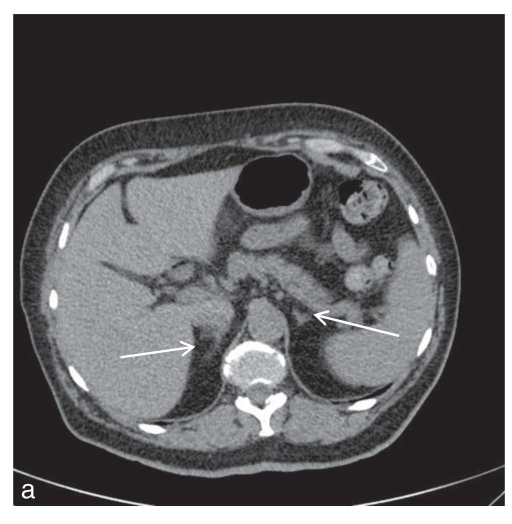


Figure 1.19 Scintigraphie couplée thyroïdienne et parathyroïdienne pour la détection des adénomes parathyroïdiens. L'examen est à envisager seulement en cas de certitude biologique du diagnostic, et si l'indication opératoire est authentiquement retenue et acceptée. Le thallium, ou le MIBI ou le Myoview® (comme dans le cas présent), est capté par la thyroïde et la parathyroïde, mais s'élimine plus vite de la thyroïde que de la parathyroïde. Les images sont comparées à la scintigraphie à l'iode 123 capté exclusivement par la thyroïde. Dans le cas présent, il est parfaitement reconnu un foyer localisé de fixation parathyroïdienne se situant en dessous du pôle inférieur du lobe gauche, *a priori* accessible à une chirurgie localisée. *Source : Pr X. Marchandise.*

(thallium, MIBI, Myoview®) (figure 1.19). Le traceur s'élimine plus vite de la thyroïde que de la parathyroïde pathologique. On parvient ordinairement au repérage des adénomes parathyroïdiens eutopiques ou ectopiques (haut situés, ou plus bas développés dans le thymus ou le médiastin). La concordance des données échographiques et scintigraphiques est suffisante pour envisager raisonnablement le repérage préopératoire de la pathologie parathyroïdienne et une intervention localisée. En cas de discordance ou de négativité, les explorations peuvent être complétées par l'IRM et surtout la tomodensitométrie.

Globalement l'évaluation échographique, scintigraphique et radiographique des parathyroïdes est délicate. Elle n'a d'intérêt que confié à certains spécialistes de ces explorations. La localisation d'un adénome n'a aucun intérêt pour l'affirmation ou l'exclusion d'un hyperparathyroïdisme primaire qui relève de l'exploration biologique. Elle est inopportune si l'indication opératoire dans les formes asymptomatiques n'est pas retenue pour le sujet. Sa négativité ne remet nullement en cause l'éventualité du bien fondé d'une intervention.

La **surrénale** est morphologiquement explorée par la **tomodensitométrie**. Elle est repérable par sa forme (en λ, en π ou en bonnet phrygien) par sa situation en avant du pôle supérieur du rein, en arrière de la veine cave du côté droit (figure 1.20A). Elle apparaît pathologique dès qu'est perdue la concavité des bords : un bombement localisé traduit une hypertrophie nodulaire. Secondairement la glande s'hypertrophie globalement (voir figure 1. 20B, C), et dans les formations les plus volumineuses la reconnaissance de l'origine primitivement surrénale n'est pas toujours aisée. L'homogénéité ou l'hétérogénéité de la glande, la présence de



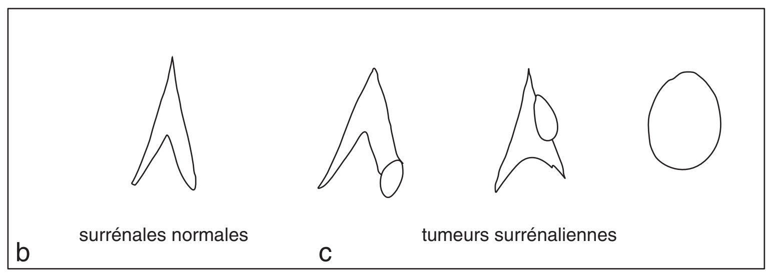


Figure 1.20 Tomodensitométrie surrénalienne. Elle constitue l'exploration *princeps* de la morphologie surrénalienne. **a.** Tomodensitométrie abdominale. Visualisation des surrénales : à droite, en situation rétrocave en forme de lambda majuscule (λ) ; à gauche, en forme de bonnet phrygien. **b.** Les surrénales normales sont réparables du fait de leur situation en avant du pôle supérieur du rein, et à droite du fait de leur siège en arrière de la veine cave. Elles sont fines, et leur épaisseur n'excède pas celle du pilier du diaphragme. Enfin elles se particularisent par la concavité de chacun de leurs bords. **c.** À l'état tumoral initialement, on observe un simple bombement localisé faisant perdre la concavité physiologique. Secondairement, une tuméfaction diffuse se constitue progressivement, ordinairement de 2 à 6 cm mais qui peut excéder une quinzaine de centimètres.

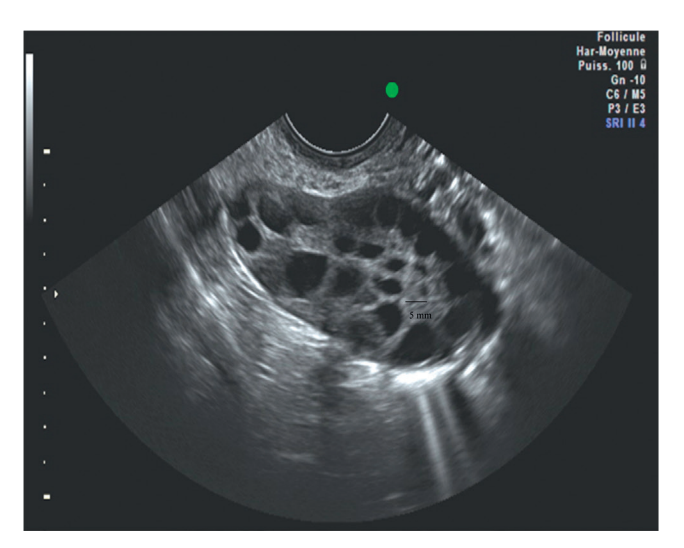
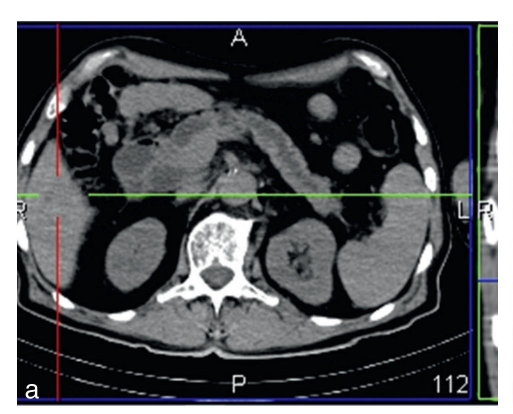


Figure 1.21 Visualisation échographique des ovaires. Les appareillages actuels autorisent le comptage des follicules jusqu'à 2 mm de diamètre. *Source : Pr D. Dewailly.*

zones d'allure nécrotique, de calcifications, l'appréciation du contenu graisseux, l'état de la vascularisation, la recherche d'adénopathie ou d'anomalie de la surrénale adelphe ou du foie constituent des examens importants pour l'appréciation diagnostique et pronostique des tumeurs surrénales. Cependant l'exploration en IRM (évaluation des signaux en T1 et T2) est souvent requise dans les tumeurs isolées normofonctionnelles. Un avènement précieux est constitué par l'état de la fixation du fluorodéoxyglucose (FDG) marqué lors de l'examen à la tomographie d'émission de positons (TEP) : l'hyperfixation permet la reconnaissance précoce des corticosurrénalomes de petites dimensions à un stade où la chirurgie est capable d'assurer la guérison de ces tumeurs ordinairement de pronostic effroyable. Les scintigraphies à l'iodocholestérol, marqué par l'iode 131 avec ou sans freinage par la dexaméthasone (pour l'évaluation des pathologies de la glomérulée ou de l'ensemble de la corticosurrénale), ou à la métaiodobenzylguanidine (MIBG) marquée (pour les phéochromocytomes) ont des indications spécialisées.

L'échographie est devenue un outil extrêmement performant pour l'exploration des gonades, notamment de l'ovaire (figure 1.21), au point qu'elle a modifié les critères de reconnaissance par exemple des dystrophies ovariennes polymicrokystiques.

L'exploration morphofonctionnelle des **îlots de Langerhans du pancréas endocrine** est la plus mal commode, sauf en cas de tumeur volumineuse évaluée par TDM et/ou IRM, les scintigraphies à l'OctreoScan® (un analogue retard de la somatostatine marqué par l'indium). La présence de récepteurs à la somatostatine sur les cellules à insuline, à glucagon, à la somatostatine elle-même en permet en principe la visualisation scintigraphique par l'OctreoScan® (mais l'analogue a une affinité plus faible pour la cellule à insuline que l'hormone native, puisqu'il n'est dirigé que contre deux des cinq sous-types de la somatostatine). La détection morphologique des petites tumeurs est volontiers permise en échographie par voie endoscopique, confiée à quelques gastro-entérologues spécialisés. Les dosages d'hormone





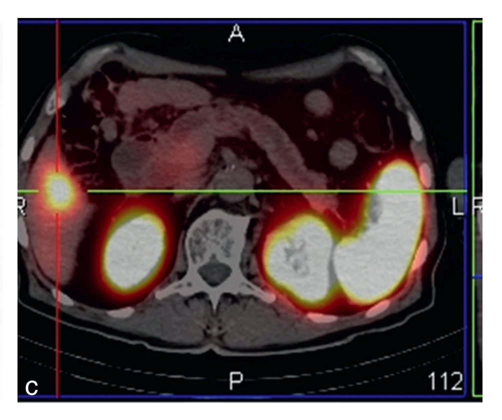


Figure 1.22 Scintigraphie à l'OctreoScan® (analogue retard de la somatostatine marqué par l'indium). Visualisation d'une tumeur neuroendocrine de la tête du pancréas et deux foyers métastatiques hépatiques. **a.** TDM. **b.** Scintigraphie. **c.** couplage TDM–scintigraphie.

dans l'effluent veineux pancréatique en base et en réponse à l'injection intraveineuse de calcium ont des indications rares, parfois indispensables.

Les carcinoïdes développés aux dépens des cellules neuroendocrines productrices de sérotonine sont morphologiquement assez bien repérables au niveau thymique (TDM, scintigraphie à l'OctreoScan®) (figure 1.22), plus difficilement au niveau de l'intestin (entéroscan, scintigraphie). C'est souvent au stade de tumeur évoluée avec infiltration mésentérique, adénopathies, métastases hépatiques, que sont reconnus les carcinoïdes.

De même les gastrinomes apparaissent initialement en endoscopie sous forme de petites tumeurs de la paroi du deuxième duodénum soulevant la muqueuse, ou simplement repérés par la chirurgie lors de la duodénotomie. Des tumeurs plus volumineuses de la région duodéno-pancréatique ne permettent pas toujours de préciser le point de départ initial duodénal ou pancréatique de la lésion.

Exploration fonctionnelle

Une difficulté particulière pour les médecins est de prendre acte que l'exploration de la fonction de l'une ou l'autre des glandes endocrines ne répond pas nécessairement à un procédé de repérage identique. Tantôt il s'agit de l'hormone elle-même qu'il convient de doser soit dans le sang (comme la testostérone), soit dans les urines (comme le cortisol libre urinaire dans les suspicions d'hypercorticisme). Tantôt c'est un marqueur périphérique qui constitue l'argument majeur du repérage : comme la mesure de la calcémie dans les hyperparathyroïdies primaires. Tantôt c'est l'état du régulateur soumis au rétrocontrôle : comme la TSH pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne. Ailleurs, c'est la confrontation d'un marqueur périphérique et de la concentration hormonale : comme la coïncidence de valeurs normales ou accrues d'insuline en regard d'une hypoglycémie pour l'affirmation de l'hyperinsulinisme organique.

Le tableau 1.1 résume les procédés les plus adaptés à la reconnaissance des endocrinopathies, et suggère les orientations diagnostiques. En réalité, les mesures indiquées ont des impératifs concernant les modalités de prélèvement et d'acheminement, des spécificités et des sensibilités très imparfaites qui seront indiquées dans chacun des chapitres correspondants. Toute demande d'examens biologiques est toujours suivie d'un dosage et de la transmission d'un résultat. Mais la signification de ce résultat échappe au biologiste. C'est la noblesse du clinicien d'en assurer l'interprétation : elle conforte un diagnostic cliniquement évoqué; elle amène parfois à réviser une opinion, à réestimer le contexte clinique et anamnestique, à peser les interférences médicamenteuses et les maladies générales associées. Il n'y a pas de supériorité des données cliniques sur les données biologiques, de primauté de la biologie sur la clinique. C'est de la confrontation de l'ensemble de ces informations que naît l'exactitude du diagnostic.

Évaluation étiologique

Une des fautes les plus communément commise en endocrinologie est de considérer qu'une dysfonction hormonale constitue en elle-même une maladie. L'hyper- ou l'hypofonction d'une glande requière impérativement une enquête étiologique. La cause de la dysfonction conditionne en effet le choix de la thérapeutique et le pronostic.

Les termes « essentiel » ou « idiopathique » sont bannis du langage de l'endocrinologie.

L'**auto-immunité** constitue la cause la plus fréquente des dysfonctionnements glandulaires. Elle est suspectée en cas de contexte familial ou personnel de maladies auto-immunes, de vitiligo, de pelade. Elle est largement étayée dans les maladies thyroïdiennes où ont été individualisées les structures antigéniques (thyropéroxydase, thyroglobuline, récepteur de TSH…) qui suscitent autant d'anticorps spécifiques. Elle est encore imparfaite dans la surrénale (anticorps anti-21-hydroxylase) ou la parathyroïde (anticorps anti-calcium sensor, anti-NALP-5), presque absente pour l'hypophyse, les gonades.

Des anomalies génétiques sont responsables d'hyper- ou d'hypofonctionnement glandulaire, de tumeurs sporadiques ou familiales. Elles sont appréhendées par des déterminations génétiques, parfois indispensables et notamment utilisées pour le diagnostic familial (mutation du gène de la ménine, et de *RET* dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 et 2), l'affirmation diagnostique (mutation du gène *AIRE* dans la polyendocrinopathie auto-immune de type 1). Elles apparaissent parfois inopportunes car sans

Tableau 1.1 **Principaux paramètres d'évaluation des glandes endocrines et leur interprétation en première approche.**

Organe	Paramètre initial	Interprétation
Thyroïde	TSH	Une valeur normale conforte une impression clinique d'euthyroïdie Une valeur basse est suggestive d'un état thyréotoxique actuel ou récent Une valeur élevée est suggestive d'hypothyroïdie
Parathyroïdes	Calcémie	Une calcémie élevée avec PTH normale ou élevée suggère un hyperparathyroïdisme primaire Une calcémie basse évoque une hypoparathyroïdie, mais aussi une pseudo-hypoparathyroïdie, une carence en vitamine D, une insuffisance rénale
Surrénale	Cortisol libre urinaire	Une valeur élevée est compatible avec un syndrome de Cushing ou un hypercorticisme d'entraînement
	Cortisol le matin à 8 h	Une valeur basse (< 5 µg/100 mL) est d'abord suggestive d'insuffisance surrénale (maladie d'Addison) ou d'insuffisance corticotrope
	Activité rénine plasmatique ou rénine active	Une valeur basse est compatible avec un hyperaldostéronisme primaire (surtout en cas d'HTA et d'hypokaliémie) Une valeur élevée est compatible avec un hyperaldostéronisme secondaire
	Sulfate de DHA	Une valeur élevée s'observe dans les tumeurs androgéno-sécrétantes, les blocs de la 21-hydroxylase, les adénomes corticotropes Une valeur basse s'observe dans les adénomes cortisoliques, et physiologiquement au-delà de la cinquantaine
Ovaire	Estradiol	Estradiol bas, FSH non élevée = insuffisance gonadotrope Estradiol bas, FSH élevée = insuffisance ovarienne primitive Estradiol normal, FSH normale = aménorrhée d'origine non endocrinienne
	Testostérone	Testostérone normale = hirsutisme idiopathique Testostérone 0,8 à 1,5 ng = dystrophie ovarienne polymicrokystique, bloc de la 21-hydroxylase Testostérone > 1,5 ml = tumeur ovarienne ou surrénale, ou hyperthécome ovarien
Hypophyse	Prolactine	20 à 150 ng/mL = microprolactinome ou hyperprolactinémie fonctionnelle > 150 ng/mL = prolactinome
	LH, FSH	L'absence d'augmentation de FSH et LH chez la femme au-delà de la ménopause signe un hypopituitarisme antérieur
	IGF-1	Valeur accrue = hypersomatotropisme
Phéochromocytomes	Métanéphrines urinaires ou plasmatiques	Valeurs élevées compatibles avec un phéochromocytome
Carcinoïdes	5-HIAA	En l'absence d'interférence, compatible avec une tumeur carcinoïde métastatique

intérêt pratique (goitre multinodulaire, polyendocrinopathies auto-immunes de type 2).

Beaucoup de facteurs iatrogènes (médicamenteux, chirurgicaux, radiothérapiques) ou liés à l'environnement contribuent aussi à l'émergence de maladies endocriniennes.

Approche thérapeutique

L'endocrinologie est un triomphe thérapeutique lorsque, pour des individus malades, peuvent être mises en place des hormonothérapies substitutives adaptées. Peu onéreuses, largement disponibles, mimant la physiologie, les hormonothérapies thyroïdiennes, gluco- et minéralocorticoïdes, estrogéniques, androgéniques permettent l'interruption de bien des traitements symptomatiques. Elles assurent un grand confort de vie et une longévité remarquable. Les traitements par l'hormone de croissance apparaissent moins commodes, mais quand même très précieux sous forme d'hormone naturelle dans les insuffisances somatotropes et dans certains retards de croissance de l'enfant. Des interrogations persistent quant à leur innocuité et leur efficacité réelle dans les insuffisances en GH de l'adulte. Les traitements stimulants des gonades, notamment de l'ovaire, ont permis de remarquables progrès dans la prise en charge des infertilités.

Les traitements sont donnés à posologie frénatrice dans certaines pathologies fonctionnelles ou tumorales : hyperplasies congénitales des surrénales, goitres, adénomes et cancers thyroïdiens. Les calcimimétiques ou les calcilytiques sont susceptibles de réduire certaines formes d'hyper- ou hypoparathyroïdie.

La chirurgie reste de loin la plus efficace dans les tumeurs bénignes ou malignes de la thyroïde, des parathyroïdes, de la surrénale, du pancréas endocrine, des tumeurs gonadiques ou neuroendocrines du tractus digestif. Les indications se sont réduites dans les tumeurs hypophysaires depuis l'avènement thérapeutique qu'ont constitué les dopaminergiques pour les prolactinomes. Mais l'adénomectomie par voie trans-sphénoïdale reste la thérapeutique la plus efficace des adénomes corticotropes, somatotropes ou silencieux, même si dans ces pathologies, interviennent des compléments thérapeutiques médicaux et radiothérapiques. Le traitement radio-isotopique connaît des indications électives au décours de la chirurgie dans les tumeurs thyroïdiennes malignes non guéries. Grâce à d'autres isotopes, la radiothérapie métabolique se développe dans d'autres tumeurs et d'autres hyperproductions hormonales.

Les décisions thérapeutiques dans les pathologies complexes sont désormais collégiales. Elles sont prises à l'occasion de réunions multidisciplinaires locales, régionales ou nationales. Elles existent en pathologie hypophysaire, dans les tumeurs endocrines et neuroendocrines. Elles réunissent cliniciens, biologistes, imageurs, chirurgiens, anatomopathologistes, parfois médecins de soins palliatifs. Les recommandations thérapeutiques et de surveillance sont prises en liaison avec des référentiels régulièrement réévalués.

En définitive, le diagnostic en endocrinologie est d'une extrême précision, apprécie l'état de la fonction hormonale, la nature bénigne ou maligne des tumeurs, l'origine auto-immune génétique ou iatrogène des dysfonctions. Le recueil d'une constellation de renseignements issus de l'inspection, de l'interrogatoire, de l'examen, des explorations morphologiques et fonctionnelles constitue une base de données qui contribue à l'établissement du diagnostic. Telle la vision d'un tableau pointilliste, chacune des évaluations apporte des informations parcellaires, parfois décisives, parfois déroutantes ou incomprises. Le recul, une hauteur de vue, l'expérience, la confrontation aux données livresques et aux référentiels, l'appel aux collègues, avec le temps l'enrichissement de la symptomatologie, permettent ordinairement la certitude diagnostique, fondent le choix de prises en charge thérapeutiques étiologiques personnalisées et efficaces. La discipline procure de grandes satisfactions intellectuelles. Elle offre de grandes assurances aux malades et aux médecins.

Bibliographie

Linquette M. Précis d'endocrinologie. Paris : Masson ; 1973.
Linquette M. Endocrinologie. Séméiologie physiopathologique. Paris : JB Baillière édition ; 1975.

Chapitre 2

Hypothalamus, hypophyse, épiphyse

PLAN DU CHAPITRE

Bases anatomiques et fonctionnelles

L'hypophyse est constituée de deux parties embryologiquement, histologiquement et physiologiquement différentes : anté- (ou adénohypophyse) et posthypophyse (ou neurohypophyse). Elle est indissociable de l'hypothalamus, à laquelle elle est reliée par la tige pituitaire et les connexions vasculaires du système porte hypothalamo-hypophysaire. Ce dispositif constitue un important régulateur des comportements hydrique, ionique, thermique, pondéral, de la mémoire, de la croissance, du développement pubertaire et de la reproduction. Cette action s'effectue directement ou par l'intermédiaire des productions thyroïdiennes, surrénales et gonadiques.

L'épiphyse est anatomiquement proche, située à la face postérieure du 3ᵉ ventricule, à la jonction du diencéphale et du mésencéphale (figure 2.1). Elle se présente sous forme d'une excroissance à développement supérieur, en forme de pin (d'où le nom de glande pinéale). Descartes lui attribuait le siège de l'âme. Son rôle reste très imparfaitement connu. Son implication est manifeste dans les rythmes biologiques.

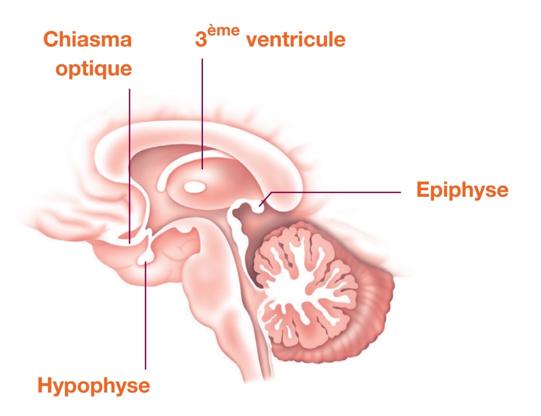


Figure 2.1 Situations relatives de l'hypophyse et de l'épiphyse à la jonction diencéphale–mésencéphale.

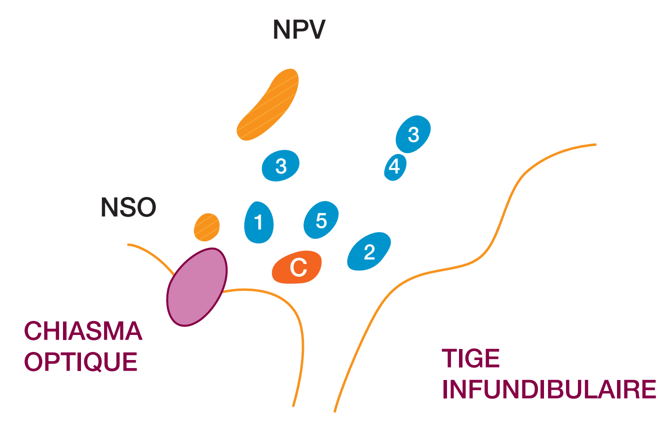


Figure 2.2 Organisation fonctionnelle de l'hypothalamus. Les noyaux supra-optiques et paraventriculaires constituent les sites de production des hormones posthypophysaires (vasopressine et de l'ocytocine). L'hypothalamus comporte aussi différentes zones de contrôle des fonctions antéhypophysaires. NSO = noyau supra-aortique. NVP = noyau paraventriculaire. Zones de contrôle : thyréotrope (1) ; corticotrope (2) ; gonadotrope (3) ; lactotrope (4) ; somatotrope (5).

Hypothalamus

Il dérive de la vésicule diencéphalique primitive. Il est situé à la partie moyenne de la base du crâne, en arrière du chiasma optique, et constitue le plancher du 3e ventricule. Il occupe une surface modeste telle que « *l'ongle du pouce peut le recouvrir* » (Cushing).

Au sein de l'hypothalamus se constituent des noyaux de cellules neuroendocrines imparfaitement individualisées, mais contribuant plus ou moins significativement au contrôle des fonctions anté- et posthypophysaires (figure 2.2). L'hypothalamus établit des connexions avec le cortex cérébral, le mésencéphale, les organes sensoriels, la moelle épinière et le système nerveux périphérique. Il constitue ainsi une plaque tournante des interrelations entre le système nerveux (sensorialité, vie affective, mémoire…) et le système endocrinien (contribuant au contrôle de la balance hydrique et sodée, la croissance, l'activité des organes et des tissus…).

Antéhypophyse

Elle se constitue à partir d'une invagination de la paroi pharyngée postérieure. Celle-ci est issue du stomodeum primitif d'origine ectoblastique. Le développement de sa partie antérieure constitue l'antéhypophyse ; à sa partie caudale persisteront quelques vestiges constituant le lobe intermédiaire. La partie centrale de la poche se résorbe, mais quelques formations liquidiennes (constituant les kystes de la poche de Rathke) peuvent subsister.

Sous l'influence de différents facteurs de transcription (Lhx3/Lhx4, Prop1, Pit1, GATA2…) se différencient divers types cellulaires constituant les cellules antéhypophysaires (figure 2.3). Leur défaillance, liée à la mutation de gènes progressivement individualisés, contribue à la constitution de déficits congénitaux de l'antéhypophyse, globaux ou sélectifs des différentes fonctions hormonales.

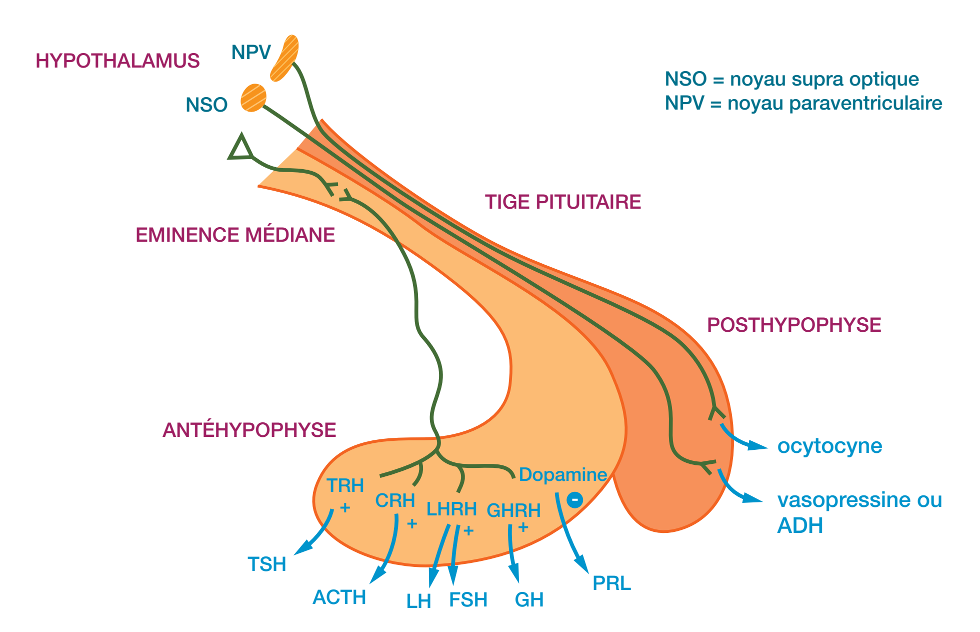


Figure 2.3 Organisation fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire.

La connexion entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse s'effectue selon un mode très particulier. Au sein de neuromes dits parvocellulaires (du fait de la petite taille de leur cytone), les facteurs hormonaux de libération d'origine hypothalamique cheminent par voie axonale jusqu'au niveau de l'éminence médiane, à la base de la tige pituitaire. Elles sont libérées au niveau des capillaires du plexus porte hypothalamo-hypophysaire et cheminent alors par voie sanguine pour gagner l'antéhypophyse (voir figure 2.3).

Les différents secteurs (thyréotrope, corticotrope, gonadotrope, somatotrope) de l'antéhypophyse sont soumis au contrôle stimulant des facteurs de libération hypothalamique (TRH, ACTH, LHRH, GHRH). En revanche la prolactine subit surtout l'influence négative d'un *prolactin inhibiting factor* constitué par la dopamine (voir figure 2.3).

Posthypophyse

Elle est d'origine neuroectodermique, dérivant de la couche superficielle de l'embryon. Elle s'accole à l'ébauche de la poche de Rathke que constitue la placode hypophysaire.

Les hormones libérées par la posthypophyse sont en réalité d'origine hypothalamique. Elles sont synthétisées au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires au sein de grandes cellules neurosécrétoires (neurones magnocellulaires). Elles sont lentement véhiculées par voie axonale, cheminant de 2 à 3 mm par jour le long de la tige pituitaire, fixées à des neurophysines que produisent également les noyaux hypothalamiques. Le complexe s'accumule dans les terminaisons axonales qui s'épanouissent en bulbe. Cette accumulation est responsable de l'hypersignal visualisant la posthypophyse en T1 lors de l'exploration en IRM.

Le noyau supra-optique est plus spécifiquement responsable de la production d'arginine vasopressine (AVP). Celle-ci est un nonapeptide dérivant d'une prohormone dont le fragment C terminal glycoprotéique est la copeptine (plus aisément mesurable que l'AVP). La production d'AVP subit un rythme nycthéméral avec des taux nocturnes supérieurs aux valeurs diurnes. L'AVP est sensible d'abord au stimulus osmotique : une variation de 1 mOsm dans le sérum (surtout dépendant de la natrémie) déclenche la soif et la sécrétion d'AVP directement au niveau de l'hypothalamus. Un autre facteur de stimulation est constitué par la volémie intervenant par le biais de volorécepteurs (plutôt de tensorécepteurs) présents au niveau de l'oreillette gauche. Cette seconde ligne de défense de la balance hydrique apparaît précieuse en cas d'hémorragie aiguë qui ne modifie pas l'osmolalité. La production d'AVP est également stimulée par la nicotine et bloquée par l'alcool.

L'AVP favorise la réabsorption de l'eau au niveau de la partie distale du tube contourné des deux tiers supérieurs du tube collecteur. Cette action s'effectue après liaison à un récepteur V2 et stimulation d'AMPc. Elle augmente la perméabilité cellulaire à l'eau par le biais d'aquaporines. Les altérations d'origine génétique ou acquise de l'aquaporine expliquent un certain nombre de diabètes insipides néphrogéniques.

L'ocytocine est préférentiellement produite par les noyaux supraventriculaires. Elle intervient dans la contraction utérine après l'accouchement. On a montré aussi qu'elle développe des propriétés hédonistes, contribuant à l'impression de bien-être et de plénitude des individus.

Épiphyse

L'épiphyse est la plus méconnue des glandes endocrines.

Son ébauche apparaît sous forme d'un épaississement de l'épithélium épendymaire vers la 5e semaine de vie intra-utérine. Celui-ci s'organise progressivement en travées et en îlots, et le caractère glandulaire est manifeste à partir du 8e mois. Une involution fibroblastique de l'épiphyse se constitue dès le 3e mois après la naissance.

Elle contracte des afférences neurosympathiques d'abord avec la rétine par le biais d'un tractus rétino-épiphysaire. Cette voie polyneuronale complexe implique les relais chiasmatiques et hypothalamiques, transmet les informations sensorielles des photorécepteurs rétiniens. D'autres connexions s'établissent avec la moelle épinière, la chaîne latérovertébrale sympathique qui comportent des relais au niveau des ganglions cervicaux supérieurs et moyens, avec les nerfs carotidiens internes et externes qui suivent la vascularisation et contribuent à l'innervation sympathique de l'encéphale.

L'épiphyse est entourée d'une capsule riche en mastocytes, plasmocytes et mélanocytes. Elle est constituée de pinéalocytes qui possèdent les caractéristiques de cellules neuroendocrines et de cellules interstitielles de type glial, astrocytaires ou névrogliques. L'involution kystique et calcaire est habituelle à partir de la seconde enfance et s'accentue progressivement à l'âge adulte, sans que soit altérée la fonction sécrétoire.

Celle-ci est essentiellement constituée par la production de mélatonine, synthétisée à partir du tryptophane, décarboxylé en sérotonine, qui est acétylée et méthylée en mélatonine.

La mélatonine n'est pas stockée, mais libérée à la fois dans la circulation sanguine et le liquide céphalorachidien. Sa sécrétion résulte à la fois d'une stimulation nerveuse (médiée par la noradrénaline) et hormonale (dépendant des stéroïdes sexuels et surrénaliens).

Physiologiquement, les taux de mélatonine s'accroissent dès le début de la période d'obscurité et restent élevés durant la nuit, tandis que ceux de sérotonine épiphysaire se réduisent. Dès l'apparition du jour, les variations s'inversent.

L'obscurité totale réduit les variations, même si persiste un rythme circadien endogène. Il existe aussi un rythme circannuel des taux de mélatonine, maximal en hiver et en été. Une désynchronisation de la sécrétion de mélatonine est observée lors des voyages aériens prolongés, avec changement rapide de plusieurs fuseaux horaires. Malgré tout, la mélatonine n'apparaît en rien responsable des rythmes biologiques, notamment des taux d'hormones à dépendance hypophysaire, plus dépendants d'un synchroniseur proche du noyau supra-optique de l'hypothalamus.

L'effet de la mélatonine sur la reproduction est bien établi dans certaines espèces animales, sensibles à la photopériode. Chez l'Homme, il n'y a guère d'évidence que l'épiphyse et la mélatonine aient un effet sur le développement pubertaire, la fonction gonadique, la production surrénalienne. La mélatonine passe la barrière hémoencéphalique, se fixe à plusieurs endroits du cerveau (il semble qu'elle possède des récepteurs spécifiques). Elle possède un effet sédatif et apparaît susceptible d'induire un sommeil rapide, de modifier le rythme EEG et les activités motrices, avec de grandes variations dans la susceptibilité individuelle.

L'épiphyse et la mélatonine subissent les rythmes nycthéméraux plutôt qu'elles ne les déterminent.

Hypopituitarisme antérieur

L'hypopituitarisme antérieur est défini comme l'insuffisance de la production des hormones provenant de l'adénohypophyse ou l'hypophyse antérieure. Ces signes sont liés d'une part à l'insuffisance des stimulines hypophysaires (TSH, ACTH, LH et FSH, GH, PRL), d'autre part au déficit de production de chacune des glandes endocrines soumises à la stimulation hypophysaire (thyroïde, corticosurrénale, gonades). Une grande diversité d'expressions caractérise ces situations, selon que le déficit est :

- global ou sélectif des fonctions antéhypophysaires ;
- isolé ou associé au déficit posthypophysaire (panhypopituitarisme), ou coïncidant à l'hypersécrétion d'une ou plusieurs des fonctions antéhypophysaires ;
- primitivement hypophysaire ou secondaire à une atteinte hypothalamique ;
- congénital ou acquis constitué chez l'enfant affectant profondément le développement statural et pubertaire, ou survenant chez l'adulte.

Hypopituitarisme antérieur global

Les signes sont ordinairement lentement constitués. L'expression clinique n'apparaît évidente que lorsque les deux tiers ou les trois quarts de la glande sont détruits.

La présentation est particulière (figure 2.4) : pâleur d'albâtre, avec dépilation des mamelons, des organes génitaux, alors que la coloration des muqueuses est préservée, aspect vieillot ou d'apparence juvénile du faciès avec finesse des rides notamment du front ou de la partie externe de l'orbite, cheveux fins et soyeux, dépilation complète des aisselles (signe de Sheehan) ou du pubis. Les sujets se plaignent typiquement de fatigue à tous les modes, de frilosité, de lenteur motrice et idéatoire.



Figure 2.4 Hypopituitarisme antérieur chez un adulte de 70 ans. Noter la pâleur, l'absence de pigmentation des mamelons et des aisselles, l'absence de golfes frontaux et de pilosité faciale, la faiblesse de la musculature des bras.

À l'analyse peut être reconnu le déficit de chacun des secteurs concernés :

- insuffisance corticotrope : fatigabilité, hypotension artérielle, amaigrissement de quelques kilogrammes, troubles digestifs discrets. Les nausées, vomissements, douleurs épigastriques sont signes de décompensation aiguë ;
- insuffisance thyréotrope : frilosité, constipation, diminution de la soif. Mais le myxœdème est inhabituel ou discret, l'aspect cyanotique des lèvres et des pommettes est absent ;
- insuffisance gonadotrope : aménorrhée primaire ou secondaire, muette (sans bouffées vasomotrices ni molimen cataménial), avec disparition de la libido, impuissance sexuelle masculine, hypotrophie testiculaire, raréfaction de la barbe ;
- insuffisance somatotrope : expliquant l'insuffisance staturale chez l'enfant. Chez l'adulte, elle contribue à la finesse de la peau, l'atténuation de la musculature, la raréfaction osseuse, l'hypoglycémie ;
- insuffisance lactotrope : elle explique l'absence de montée laiteuse dans la période immédiate du post-partum.

Longtemps bien tolérée et méconnue, l'insuffisance antéhypophysaire est à tout moment susceptible de se décompenser brutalement à la faveur d'un stress, d'une période de chaleur, d'un état de déshydratation ou au contraire d'hyperhydratation, de prises médicamenteuses (diurétiques, somnifères, psychotropes, inducteurs enzymatiques…) (encadré 2.1).

Encadré 2.1 Quand suspecter un hypopituitarisme antérieur ?

Chez l'enfant = infantilo-nanisme

- Insuffisance staturale harmonieuse avec acromicrie
- Micropénis
- Impubérisme
- Retard staturo-pubertaire

Chez l'adulte

- Hypopituitarisme antérieur global ou dissocié :
  - aménorrhée primaire ou secondaire
  - insuffisance sexuelle
  - troubles de la libido
  - ostéoporose
  - hypoglycémie
  - hyponatrémie
  - hypotension artérielle orthostatique
  - pâleur sans anémie ou avec anémie discrète
- Décompensation hypophysaire aiguë :
  - formes hyperthermiques avec nausées, vomissements, douleurs abdominales
  - diarrhée, collapsus cardiovasculaire
  - formes avec contractures
  - formes hypoglycémiques
  - formes avec déshydratation : tableau d'intoxication par l'eau conduisant au coma

Chez le sujet âgé

- Tableau d'allure dépressive ou démentielle
- Chutes à répétition

L'ensemble des déficits hypophysaires et des glandes endocrines explique le retentissement métabolique et hormonal :

- tendance à l'hypoglycémie à jeun et postprandiale, à l'hyponatrémie d'allure dilutionnelle (avec baisse de l'hématocrite et des protides, urée basse) ;
- cortisol plasmatique diminué le matin, avec valeur basse de l'ACTH et du sulfate de DHA, et du cortisol libre urinaire ;
- FT4 diminuée avec TSH paradoxalement normale ou discrètement accrue, rarement basse. L'activité biologique de la TSH est en effet altérée du fait de modifications de sa glycation, altérant sa capacité de liaison au récepteur ;
- IGF-1 diminuée : la valeur à interpréter en fonction de l'âge ;
- GH basse, et non stimulable lors des tests dynamiques en milieu hospitalier : test de stimulation par l'arginine, l'ornithine, voire l'hypoglycémie insulinique avec beaucoup de prudence (cette évaluation est réservée à l'exploration de certaines situations ambiguës) ;
- valeurs basses de l'estradiol et des gonadostimulines LH et FSH. Ceci apparaît particulièrement évident chez la femme après l'âge de la ménopause où n'est pas observé l'accroissement habituel des gonadostimulines.

L'absence d'augmentation de LH et de FSH constitue le critère biologique le plus éloquent de l'hypopituitarisme antérieur de la femme au-delà de l'âge de la ménopause.

Dans le sexe masculin, la testostérone plasmatique est basse, sans accroissement des concentrations de LH et de FSH, la prolactine est basse et non stimulable, notamment par TRH dans les déficits primitivement antéhypophysaires. Mais le taux de la prolactine est accru lors des déficits antéhypophysaires secondaires à une pathologie hypothalamique ou de la tige pituitaire, ce qu'explique la levée du frein de la dopamine sur la sécrétion de la prolactine traduisant la déconnexion fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire.

Chez un sujet hypopituitaire, l'accroissement modéré du taux de la prolactine (20 à 100 ng/mL) constitue un argument solide en faveur d'une origine primitivement hypothalamique.

L'enquête étiologique se fonde sur les données de l'interrogatoire, la recherche d'un syndrome tumoral de la région hypophysaire : céphalées frontales ou bitemporales ou rétro-orbitaires suggestives d'une hypertension intrasellaire, caractérisation par l'examen au doigt d'un déficit quadranopsique bitemporal supérieur ou hémianopsie bitemporale, IRM.

Les différentes causes de l'hypopituitarisme antérieur global sont précisées dans l'encadré 2.2.

Les panhypopituitarismes par déficit simultané des fonctions anté- et posthypophysaires sont rares. Le diabète insipide par défaut de production de l'hormone antidiurétique (ADH) est ordinairement masqué par l'insuffisance corticotrope qui réduit la filtration glomérulaire. Il se démasque lors de l'instauration du traitement substitutif par l'hydrocortisone.

Encadré 2.2 Causes des hypopituitarismes antérieurs acquis

1. Causes hypophysaires

- Adénomes hypophysaires
- Métastases hypophysaires
- Nécrose ischémique du post-partum (syndrome Sheehan)
- Hypophysites lymphocytaires
- Autres :
  - germinomes
  - abcès hypophysaires
  - granulomatoses (sarcoïdose)
  - pituicytomes (tumeur à cellules granuleuses)

2. Causes hypothalamiques et de la tige pituitaires

- Craniopharyngiomes
- Métastases
- Granulomatoses (sarcoïdose)
- Histiocytose X (maladie de Hand-Schüller-Christian)

3. Autres causes

- Méningiomes
- Chordomes
- Gliomes, notamment du chiasma optique
- Tumeurs du 3e ventricule
- Anévrysmes intracrâniens
- Mucocèles du sinus sphénoïdal
- Traumatismes crâniens
- Irradiations

Hypopituitarismes antérieurs dissociés

L'atteinte touche alors sélectivement l'une ou l'autre des fonctions antéhypophysaires.

Insuffisance somatotrope

Chez l'enfant, elle prédomine chez le garçon, détermine un retard ou un arrêt de la croissance staturale. Elle est responsable d'un nanisme harmonieux avec extrémités petites. Il n'y a pas de déficit intellectuel. La maturation osseuse correspond à l'âge statural. La GH est diminuée, non stimulable par l'hypoglycémie insulinique ou les autres tests de stimulation (arginine, L-dopa, propranolol–glucagon).

Les sujets peuvent bénéficier d'un traitement par l'hormone de croissance. Le remboursement de cette thérapeutique est soumis à l'accord de la Caisse primaire d'assurance maladie.

Chez l'adulte, l'insuffisance somatotrope pure est ordinairement méconnue. Elle est parfois secondaire à un traumatisme crânien. Elle contribue sans doute à l'hypoglycémie, à un inconfort de vie, à un vieillissement accéléré et à une moindre longévité.

Insuffisance corticotrope

Elle est rare, parfois séquellaire d'une corticothérapie prolongée (notamment chez les asthmatiques) ou s'associe à une pathologie auto-immune, notamment thyroïdienne. Elle expose aux décompensations aiguës en cas de stress. Elle ne

doit pas être confondue avec l'insuffisance corticotrope fonctionnelle résultant de la mise au repos de l'axe corticotrope en raison d'une corticothérapie orale, percutanée (topiques), nasale (décongestifs) ou intra-articulaire (infiltrations).

Insuffisance gonadotrope

Elle peut s'associer à un déficit de l'olfaction (syndrome de Kallmann-De Morsier). Elle détermine un impubérisme ou un hypogonadisme involutionnel.

L'hypopituitarisme peut aussi se révéler ou s'aggraver sur un mode aigu, ou après un accouchement. Précocement après un accouchement hémorragique, c'est la nécrose antéhypophsaire qu'il convient d'évoquer devant l'absence de montée laiteuse. La situation d'hypophysite auto-immune est à début moins brutal (tableau 2.1).

Traitement

Il repose sur les substitutions hormonales, adaptées aux déficits cliniquement et biologiquement caractérisés.

Hormonothérapie surrénalienne

C'est la plus vitale. Elle consiste en la prise d'hormone naturelle (douée de propriétés rétentionnistes en eau et en sel), traditionnellement sous forme d'hydrocortisone, 15 à 25 mg/j, répartis en deux ou trois prises quotidiennes. La posologie du traitement est doublée transitoirement lors de toute situation stressante (infection, traumatisme, intervention chirurgicale…). Il faut se méfier des diurétiques, des inducteurs enzymatiques susceptibles de favoriser les décompensations de la maladie. Le régime doit être normosodé.

Les nouvelles galéniques proposées pour ces hormone de subsititution *(duocort, chronocort)* permettront une seule prise quotidienne de la médication (voir *traitement de l'insuffisance surrénale*, p. 115).

Tableau 2.1 **Hypopituitarisme dans le post-partum : syndrome de Sheehan ou hypophysite ?**

	Syndrome de Sheehan	Hypophysite auto-immune
Mécanisme	Nécrose hémorragique	Infiltration lymphoplasmocytaire
Survenue	Immédiatement au décours d'un accouchement hémorragique	Quelques semaines ou mois après l'accouchement
Signes cliniques	Absence de montée laiteuse Absence de retour de couches	Montée laiteuse Aménorrhée secondaire Céphalées
Évaluation hormonale	Hypopituitarisme antérieur	Hypopituitarisme antérieur
Imagerie	Arachnoïdocèle intrasellaire	Hypertrophie pseudo-tumorale de l'hypophyse Épaississement de la tige pituitaire

Il n'y a pas lieu d'envisager dans l'insuffisance corticotrope l'adjonction d'un minéralocorticoïde.

Hormonothérapie thyroïdienne

Elle est donnée sous forme de lévothyroxine. Les besoins sont analogues à ceux de l'insuffisance primitivement thyroïdienne : proche de 1,6 à 1,7 μg/kg/j chez l'adulte, 1,3 μg/kg/j chez le sujet âgé.

L'adaptation se fait sur les données cliniques, la valeur de la T4 libre (à maintenir à des valeurs proches de la limite supérieure des normes). La TSH, inutile au repérage du déficit thyréotrope, se réduit sous traitement et l'équilibre est souvent obtenu lorsque la valeur est basse, proche de 0,01 mU/L.

Hormonothérapie gonadique

Elle est prescrite sous forme d'estrogène naturel (estradiol), chez la femme avant la cinquantaine : par exemple par voie orale ou par voie cutanée, associée à la progestérone naturelle ou à un progestatif. Le traitement est susceptible d'assurer la féminisation, de prévenir ou de corriger la raréfaction osseuse, à laquelle contribuent aussi l'introduction du traitement glucocorticoïde et l'hormonothérapie thyroïdienne. Le traitement par les hormones féminines nécessite la surveillance gynécologique, mammaire, métabolique et générale habituelle dans ces circonstances. On peut aussi suggérer dans le sexe féminin la prise de DHEA (25 ou mieux 50 mg/j) puisque l'hypopituitarisme met au repos les productions d'androgènes surrénaux et ovariens. Un bénéfice sur la musculature, l'ossature, les fonctions sexuelles est possible.

Chez l'homme, l'androgénothérapie est recommandée sous forme injectable (par exemple Androtardyl® tous les mois, toutes les 3 semaines ou tous les 15 jours), orale (Pantestone®, 6 capsules/j), ou par voie percutanée en sachant que celle-ci ne bénéficie pas du remboursement par l'assurance maladie, sauf en cas de contre-indication à la voie intramusculaire.

Hormone de croissance

Indispensable chez l'enfant déficitaire pour assurer le développement statural, son bénéfice est maintenant également reconnu chez l'adulte. Il favorise le développement de la musculature, l'accroissement de la masse osseuse, lutte contre l'insulino-résistance, améliore le confort de vie et possiblement la longévité. Il est contre-indiqué en cas d'étiologie tumorale, lorsque persiste un reliquat potentiellement menaçant, de tumeur associée. On doute aussi de l'opportunité de son introduction au-delà de la soixantaine, et sans doute aussi chez le diabétique. Son remboursement par l'assurance maladie est soumis à entente préalable.

> L'adaptation de la posologie du traitement par l'hormone de croissance s'effectue sur le taux d'IGF-1.

La médication est administrée par voie sous-cutanée par le sujet lui-même.

Tumeurs hypophysaires

Elles correspondent aux processus expansifs se constituant aux dépens de la glande hypophysaire. Initialement localisées et éventuellement responsables d'un syndrome d'hypertension intrasellaire et d'altérations fonctionnelles, elles peuvent s'étendre vers les régions supra-, latéro- et intrasellaires. Elles peuvent alors déterminer des complications, notamment de sévères altérations visuelles parfois révélatrices.

Ces tumeurs sont le plus souvent des adénomes de petite dimension (microadénomes de moins de 1 cm de diamètre), ou plus volumineux (macroadénomes non fonctionnels ou responsables d'hypersécrétion hormonale). Plus rarement, il s'agit d'épithéliomas ou de métastases (encadré 2.3).

Encadré 2.3 Variétés des tumeurs hypophysaires intra- et suprasellaires

1. Adénomes :
   - microadénomes : taille < 1 cm
   - macroadénomes : taille > 1 cm
   - non fonctionnels : classiques adénomes chromophobes, mais contenant parfois au sein des cellules des granulations sécrétoires en immuno-histochimie
   - fonctionnels :
     - prolactinomes
     - adénomes somatotropes responsables d'acromégalie, d'acromégalogigantisme ou de gigantisme
     - adénomes corticotropes responsables de syndrome de Cushing
     - adénomes thyréotropes responsables d'hyperthyroïdie avec sécrétion inappropriée de TSH
     - adénomes gonadotropes souvent à l'origine d'hypogonadisme par production excessive soit de LH, soit de FSH
     - adénomes cliniquement silencieux, mais producteurs de sous-unités α des hormones glycoprotéïques, de dérivés non fonctionnels de la propiomélanocortine
2. Tumeurs à cellules granuleuses (pituicytomes)
3. Épitheliomas hypophysaires : exceptionnels
4. Métastases hypophysaires : notamment d'un cancer bronchique ou du sein
5. Kystes de la poche de Rathke
6. Craniopharyngiomes :
   - dysembryoplasies développées à partir de reliquats embryonnaires, de siège hypothalamique ou supra- et intrasellaire
   - plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent, mais parfois révélés tardivement chez l'adulte
   - comportent ordinairement une composante charnue, des zones kystiques, des calcifications
7. Hypophysites
8. Lymphomes
9. Sarcoïdoses
10. Tuberculose, abcès hypophysaire
11. Chordomes, hamartomes, gangliocytomes
12. Kystes épidermoïdes, desmoïdes arachnoïdiens
13. Méningiomes, gliomes, épendymomes, astrocytomes, mélanomes
14. Anévrysmes intracrâniens à développement intrasellaire

Évaluation clinique

Cliniquement les tumeurs hypophysaires déterminent une double symptomatologie endocrinienne et tumorale.

Syndrome endocrinien

S'ils sont suffisamment volumineux, les adénomes hypophysaires, les craniopharyngiomes et les métastases peuvent déterminer un hypopituitarisme antérieur complet ou dissocié, ou des signes d'atteinte hypothalamique. L'installation des signes est ordinairement lente, et la récidive après traitement est fréquente.

Certaines tumeurs sont fonctionnelles, productrices d'hormones (adénomes somatotropes, prolactinomes, adénomes corticotropes, thyréotropes, gonadotropes). Certaines sont sécrétantes mais silencieuses lorsqu'elles produisent des hormones non actives : dérivés de la propiomélanocortine, sous-unité α des hormones glycoprotéiques. Ce paramètre biologique est utilisable pour la surveillance.

Syndrome tumoral

Tumeur intrasellaire

Sur ce plan les microadénomes sont ordinairement discrets. Les tumeurs évolutives les plus volumineuses déterminent des céphalées par hypertension intrasellaire. Elles sont évocatrices si elles sont de siège rétro-orbitaire ou bitemporal, ou de siège frontal (à ne pas confondre avec une pathologie des sinus).

Tumeur expansive à développement extrasellaire

Elle se révèle progressivement, parfois brutalement à l'occasion d'une hémorragie ou d'une nécrose intratumorale (encadré 2.4) :

- expansion inférieure. C'est la plus rare. L'extension au sinus sphénoïdal détermine une épistaxis ou une fausse

Encadré 2.4 Quand suspecter et comment gérer l'apoplexie hypophysaire ?

1. Révélation brutale à l'occasion de céphalées intenses, suivie d'un syndrome méningé
2. Possibilité :
   - d'atteinte visuelle, ophtalmologique, baisse de l'acuité visuelle
   - de déficit antéhypophysaire acquis : asthénie, vomissements, douleurs abdominales, hypotension artérielle avec risque de collapsus
3. Confirmation diagnostique par l'IRM : processus expansif de la région suprasellaire avec signes hémorragiques, extension possible vers les régions supra- et latérosellaires
4. Hospitalisation urgente en milieu spécialisé de réanimation neurochirurgicale et endocrinienne :
   - supplémentation par l'hydrocortisone en perfusion ou rarement par voie orale selon le degré de gravité
   - évaluation métabolique et hormonale
   - discuter l'intervention de décompression ou d'exérèse tumorale en semi-urgence : souvent après quelques jours, surtout en cas d'adénome hypophysaire résiduel, de signes compressifs
5. Peut constituer un mode de guérison spontanée d'un adénome fonctionnel, parfois au prix d'un hypopituitarisme antérieur résiduel et d'une arachnoïdocèle.

hémoptysie. Elle peut être responsable d'un écoulement nasal clair. On la distingue d'une rhinite allergique par la présence de glucose à la bandelette. Elle peut se compliquer de méningite purulente par ensemencement du liquide céphalorachidien du fait de la septicité des fosses nasales;

- expansion latérale. Paralysie du III, du IV ou du VI, dissociée ou associée, névralgie faciale par compression des racines du V, exophtalmie unilatérale;
- expansion suprasellaire. Elle détermine surtout des altérations du champ visuel : quadranopsie bitemporale supérieure puis hémianopsie bitemporale par compression chiasmatique (figure 2.5). Cette souffrance des voies optiques est longtemps latente, méconnue mais susceptible de retentir sur la vision et de conduire à la cécité.

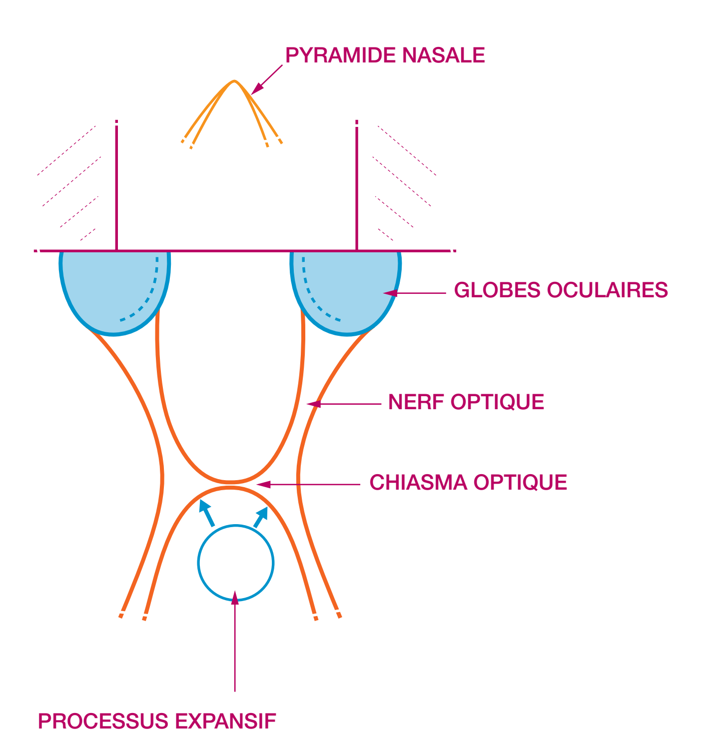


Figure 2.5 Syndrome chiasmatique. La souffrance du chiasme altère les fibres nerveuses dont dépend le champ nasal de la rétine. Elle détermine une hémianopsie bilatérale (initialement une encoche quadranopsique bitemporale supérieure).

Plus rarement l'expansion détermine des signes neurohypothalamiques par altération du plancher du 3e ventricule. Les retentissements sur les bandelettes olfactives, le lobe frontal ou temporal, l'aqueduc de Sylvius et le trou de Monro avec hypertension intracrânienne sont beaucoup plus exceptionnels.

L'évaluation des tumeurs hypophysaires est permise avant tout par l'exploration en IRM de la région hypothalamo-hypophysaire (figure 2.6). Éventuellement se justifie un complément d'évaluations ORL et ophtalmologiques : fond d'œil, champ visuel, test de Lancaster.

Les diagnostics différentiels principaux sont constitués par l'arachnoïdocèle intrasellaire (souvent spontanée, favorisée par la multiparité, l'excès pondéral et parfois responsable de céphalées, d'hyperprolactinémie, voire d'altérations visuelles par ptose du chiasma dans la selle turcique, ou séquellaire de la nécrose spontanée – voir encadré 2.4 – ou l'exérèse chirurgicale d'un adénome hypophysaire) et les volumineux kystes de la poche de Rathke.

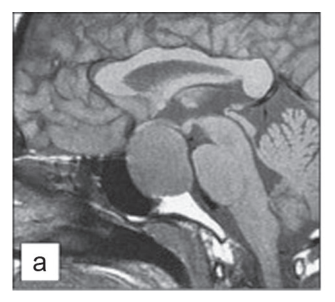
Traitement

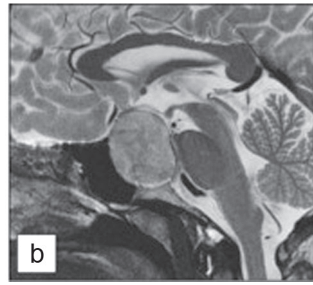
Le traitement des tumeurs hypophysaires consiste d'abord en la chirurgie, le plus souvent par voie basse trans-sphénoïdale, beaucoup plus exceptionnellement actuellement par voie haute sous-frontale. Des thérapeutiques médicales sont possibles, éventuellement dans le prolactinome, mais aussi dans d'autres variétés fonctionnelles d'adénomes hypophysaires par les dopaminergiques, les analogues retard de la somatostatine. L'irradiation est possible : télé-cobaltothérapie hypophysaire, *gamma knife*, implants stéréotaxiques d'isotopes radioactifs susceptibles d'obtenir la réduction de volumineuses tumeurs, mais responsables à terme d'hypopituitarisme antérieur, d'un risque vasculaire.

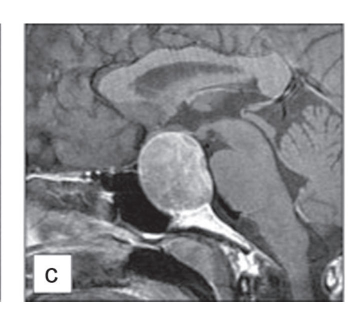
Pour certaines tumeurs hypophysaires agressives, parfois même suspectes de correspondre à un épithélioma, une thérapeutique médicale potentiellement antimitotique (témozolomide) peut s'envisager.

Adénomes à prolactine

La prolactine (PRL) est la dernière née des hormones antéhypophysaires, individualisée et différenciée de l'hormone de croissance à la fin des années 1960. Bien que les plus tardivement identifiés, les adénomes à PRL constituent les







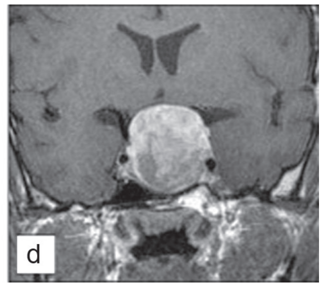


Figure 2.6 Adénome hypophysaire avec expansion suprasellaire, soulevant le chiasma optique, sans envahissement du chiasma optique, révélé par des céphalées avec altérations visuelles et hypogonadisme. IRM en coupes sagittales en T1 (4A), T2 (4B), et saggitale (4C) et coronale (4D) après gadolinium. *Source : Bonneville JF, Press Med, 2009.*

tumeurs hypophysaires les plus fréquentes. Leur prévalence est estimée à près d'un sujet sur 1 000. De ce fait, tout médecin est amené à être confronté à cette pathologie.

Il importe de considérer que les adénomes à PRL ne résument pas toutes les causes des hyperprolactinémies. Beaucoup d'entre elles sont « fonctionnelles », liées à d'autres pathologies hypothalamo-hypophysaires ou générales, ou à des prises médicamenteuses. La distinction entre microprolactinomes (de moins de 1 cm de diamètre) et macroprolactinomes, autrefois essentielle pour la reconnaissance diagnostique et les prises en charge thérapeutiques, apparaît un peu moins importante dans la mesure où l'imagerie reconnaît presque toutes les formations adénomateuses à PRL et que l'ensemble de ces situations bénéficient surtout d'une prise en charge médicale. Elle reste néanmoins un important repère pronostique.

Clinique

Syndrome d'hyperprolactinémie

La PRL est fondamentalement une hormone lactogène : elle détermine une sécrétion lactée, pour autant qu'existe un développement mammaire et que le sujet bénéficie d'une imprégnation estrogénique. C'est dire que la galactorrhée n'apparaît pas chez l'homme (sauf en cas de gynécomastie) ou chez la femme au-delà de la ménopause (sauf en cas de substitution estrogénique) (figure 2.7). De plus, la PRL détermine une inhibition puissante de l'axe gonadotrope : blocage de la production hypothalamique et hypophysaire des gonadolibérines et des gonadostimulines, blocage de la réceptivité gonadique à l'action de LH, FSH. Une autre action de la PRL est l'inhibition de la libido.

Physiologiquement, les taux de PRL s'accroissent au cours de la grossesse. Mais l'action lactogène est bloquée par l'excès de progestérone (l'apparition d'une galactorrhée en cours de grossesse est un indice qui fait suspecter la mort fœtale). Les taux de PRL se majorent aussi après l'accouchement, ce que suscite la succion du mamelon par l'enfant nouveau-né. Les taux se réduisent assez rapidement lorsque la lactation est policée en huit puis six tétées quotidiennes, ce qui explique la réapparition des menstruations ordinairement vers le 2[e] mois après l'accouchement. En revanche, lorsque la lactation est effectuée « à la demande », comme traditionnellement en Afrique, la succion entretient un accroissement prolongé de la PRL et le retour de couches n'est souvent obtenu qu'après 6 ou 9 mois. On comprend ainsi la finalité de la PRL contribuant à l'alimentation de l'enfant nouveau-né et autorisant l'espacement des grossesses.

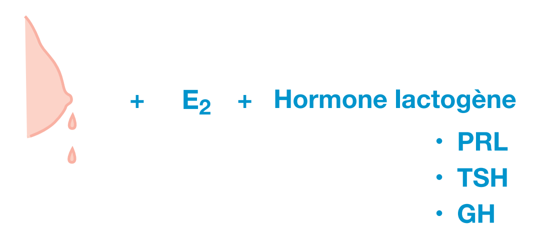


Figure 2.7 Conditions d'apparition d'une galactorrhée.
L'apparition d'une galactorrhée nécessite :
– la présence d'un parenchyme glandulaire mammaire (la galactorrhée n'existe pas chez l'homme sauf en cas de gynécomastie) ;
– l'imprégnation estrogénique (la galactorrhée n'existe pas chez la femme après la ménopause, sauf en cas de traitement hormonal substitutif) ;
– l'effet d'une hormone lactogène : prolactine (comme dans les prolactinomes), mais aussi GH (comme dans l'acromégalie) ou TSH (comme au cours de l'hypothyroïdie de la femme jeune).
Malgré tout, certaines galactorrhées surviennent en l'absence de déséquilibre hormonal (galactorrhées normo-endocriniennes, par exemple jusqu'à un an après arrêt de la lactation, après brûlure, zona, favorisées par l'anovulation et l'hypolutéinie, le stress, le titillement du mamelon…).

Chez la femme jeune, l'expression typique de l'hyperprolactinémie est constituée par le syndrome aménorrhée–galactorrhée. Cependant l'excès discret et récent de PRL peut rendre compte simplement d'une anovulation (avec infertilité), d'une hypoménorrhée ; la galactorrhée peut manquer du fait de modifications de la réceptivité locale ; à l'inverse, elle peut être la seule expression de l'hyperprolactinémie chez une femme soumise à la contraception estroprogestative discontinue.

Chez l'homme, l'expression des excès de prolactine est pauvre, les adénomes à PRL sont souvent révélés par le syndrome tumoral. On observe malgré tout une absence de libido, souvent ancienne, qui n'amène guère le sujet à consulter (on a souligné que l'affection est fréquemment découverte chez les hommes célibataires). La gynécomastie est possible, plus dépendante de l'hypogonadisme et du déséquilibre estroprogestatif que d'un effet mammogène de la prolactine. La galactorrhée provoquée est rare.

À l'âge de l'adolescence, l'excès de PRL peut être responsable d'impubérisme, ou de puberté incomplète, ou d'aménorrhée primaire.

Syndrome tumoral

Comme dans toute tumeur hypophysaire, les adénomes à PRL peuvent déterminer des céphalées d'hypertension intrasellaire, des troubles visuels (amputation du champ visuel, voire amblyopie), parfois révélateurs.

La plus grande prévalence des macroadénomes hypophysaires chez l'homme ne s'explique pas seulement par la pauvreté séméiologique de l'excès de PRL dans le sexe masculin. L'évolutivité fonctionnelle et tumorale des prolactinomes est plus faible au-delà de la ménopause. Il existe une dépendance de la prolifération et de la sécrétion tumorale vis-à-vis des estrogènes.

Évaluation biologique

Elle consiste en la détermination du taux de la PRL. La mesure initiale peut être effectuée sans précaution particulière, à tout moment de la journée. Si la valeur est cohérente avec l'orientation clinique, elle est suffisante pour retenir soit l'absence d'anomalie, soit son caractère pathologique. Les valeurs usuelles sont de 2 à 20 ng/mL. Cependant :

- le taux de PRL est sensible au stress (par exemple les taux de PRL se majorent lors de l'épreuve d'hypoglycémie insulinique). De ce fait, une valeur modérément accrue nécessite une réévaluation. Idéalement, le prélèvement est alors effectué à jeun, en décubitus, 10 minutes après la mise en place du cathéter de prélèvement ;
- des agrégats de PRL peuvent se produire, liés à la présence d'anticorps expliquant les situations de « macroprolactiné-

mie » : les valeurs de PRL sont accrues modérément (entre 20 et 100 ng/mL), mais typiquement dissociées des données cliniques, par exemple absence de galactorrhée chez une femme jeune, absence de troubles menstruels. Une analyse chromatographique permet la détermination des proportions de *big big PRL*, de *big PRL* et de PRL native ;
- des médications (neuroleptiques, antiémétiques, estrogènes seulement à fortes doses et non les actuelles pilules estroprogestatives) sont aussi cause d'hyperprolactinémie modérée (tableau 2.2).

Tableau 2.2 **Causes d'hyperprolactinémies vraies (à l'exclusion des stress, des macroprolactinémies).**

1. Hyperprolactinemies médicamenteuses	
Psychotropes	Antidépresseurs tricycliques
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
	IMAO
	Neuroleptiques : – chlorpromazine (Largactil®) – véralipride (Agréal®) – sulpiride (Dogmatil®) – respéridone (Risperdal®)
	Méthylphénylate (Ritaline®)
Médications à visée digestive	Antiémétiques : – métoclopramide (Primpéran®) – métopimazine (Vogalène®) – dompéridone (Motilium®)
	Anti-ulcéreux : cimétidine (Tagamet®)
Antihypertenseurs	Vérapamil (Isoptine®)
	α-méthyldopa (Aldomet®)
	Réserpine
Estrogènes à fortes doses	
Opiacés (morphine, codéine) et cocaïne	
2. Hyperprolactinemies non tumorales (= non liées à une tumeur productrice de PRL)	
Physiologiques	Grossesse Post-partum
Maladies générales	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Hypothyroïdie de la femme jeune : rôle stimulant de la TRH, modifications du tonus dopaminergique de l'hypothalamus (PRL 20 à 150 ng/mL)
Hyperprolactinémies fonctionnelles par déconnection hypothalamo-hypophysaire (PRL 20 à 100 ng/mL)	Pathologies hypothalamiques : tumeurs, infiltrations Pathologies de la tige pituitaire : infudibulite Pathologies hypophysaires : – adénomes non prolactiniques – autres tumeurs intrasellaires – hypophysites – arachnoïdocèles intrasellaires
3. Tumeurs productrices de PRL	
Microprolactinomes (taille < 1 cm) : PRL 20 à 200 ng/mL Macroprolactinomes (taille > 1 cm) et prolactinomes géants (taille > 3 cm) : PRL 150 à plusieurs milliers ng/mL Production paranéoplasique de PRL (rare)	

Les valeurs basales du taux de PRL donnent une orientation en faveur de la nature de la pathologie : une valeur fortement accrue (> 150 ng/mL) est presque avec certitude liée à un adénome, et même un prolactinome si le taux excède largement 200 ou 1 000 ng/mL. Une valeur modérément accrue (20 à 150 ng/mL) est compatible avec un microprolactinome, mais peut aussi relever d'une hyperprolactinémie fonctionnelle (voir tableau 2.2).

Les tests dynamiques (TRH, métoclopramide) ont perdu de leur intérêt en raison de leur spécificité imparfaite et des progrès de l'imagerie.

Évaluation morphologique

Elle est le fait de l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (figure 2.8) : aspect de microprolactinome localisé (hypo-intense en T1, hypersignal T2, se rehaussant après gadolinium, déterminant éventuellement une asymétrie de la hauteur de l'hypophysaire), image de macroprolactinome refoulant l'hypophyse saine, déviant la tige pituitaire avec parfois extension suprasellaire s'appuyant sur le chiasma, envahissant les sinus caverneux ou le sinus sphénoïdal (figure 2.9), voire adénome géant (> 3 cm) très envahissant et se comportant comme une véritable tumeur cérébrale.

Puisqu'il existe une assez bonne corrélation entre les concentrations sanguines de PRL et la taille de l'adénome, en cas d'hyperprolactinémie modérée (20 à 100 ng/mL), la caractérisation d'une volumineuse tuméfaction hypophysaire n'est pas *a priori* suggestive d'un macroprolactinome (à l'exception du prolactinome kystisé).

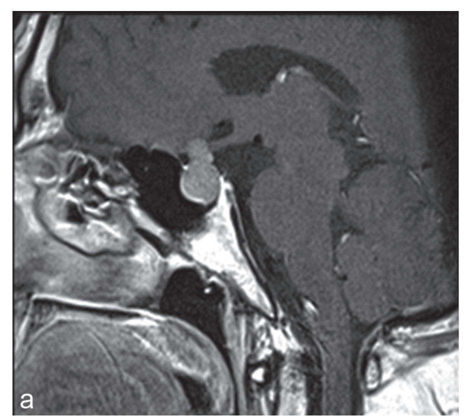
L'enquête ophtalmologique (champ visuel ou Goldmann, test de Lancaster) se justifie seulement si l'IRM révèle un appui ou une menace vers le chiasma optique ou les sinus caverneux.

Autres évaluations

En cas d'adénome responsable d'hyperprolactinémie, se justifie, comme habituellement lors de toute tumeur hypophysaire, la recherche de signes cliniques, biologiques et hormonaux d'hypopituitarisme antérieur.



Figure 2.8 **Image de microprolactinome. IRM en coupe frontale. En T2, image en hyposignal latéralisée à gauche.**



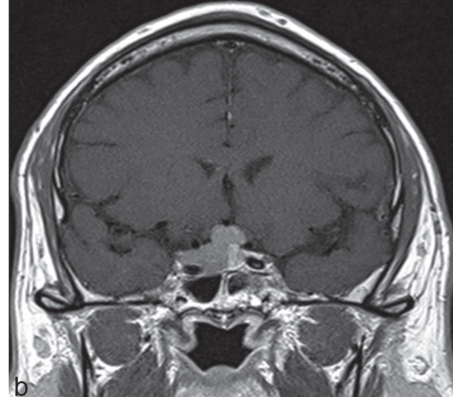


Figure 2.9 Macroadénome hypophysaire avec expansion suprasellaire soulevant le chiasma optique, envahissant le sinus caverneux droit, révélé par des troubles visuels. Images en coupes frontales (a) et sagittales (b).

En cas de prolactinome, on recherche des hyperproductions associées : sécrétion de GH, de TSH.

Il faut bien vérifier aussi une éventuelle incidence familiale de la maladie : surtout néoplasies endocriniennes multiples de type 1, parfois adénomes hypophysaires familiaux (liés particulièrement au gène *AIP*).

Les hyperprolactinémie sont source d'hypogonadisme et potentiellement de raréfaction osseuse que l'évaluation ostéodensitométrique dépiste. Il est cependant établi que la raréfaction osseuse est moindre dans les hypogonadismes hypogonadotropes, liés aux hyperprolactinémies, que dans les autres causes d'hypogonadisme. La PRL majore en effet l'hydroxylation de la vitamine D et la production de PTHrp ce qui contribue à cet effet favorable.

Traitement

Traitement médical

Il repose sur les agonistes dopaminergiques, capables de réduire l'adénome et aussi son volume.

Trois médications sont utilisables :

- la bromocriptine (Parlodel®) est la plus ancienne. Dérivée de l'ergot de seigle, la médication possède un effet dopaminergique expliquant son efficacité. Elle interfère aussi avec le récepteur à noradrénaline, à sérotonine, ce qui explique ses effets indésirables : nausées, asthénie, accès hypotensifs. La médication est prise ordinairement en deux prises quotidiennes au moment d'un repas, à la posologie initiale de 2,5 mg/j, progressivement majorée jusqu'à normalisation du taux de PRL (obtenue dans 80 à 90 % des microprolactinomes, 70 % des macroprolactinomes);
- la quinagolide (Norprolac®) est un agoniste dopaminergique qui n'est pas dérivé de l'ergot de seigle. Prise en une fois le soir au coucher (75 à 100 µg/j), la médication s'avère plus efficace et mieux tolérée;
- la cabergoline (Dostinex®) est devenue le traitement le plus communément utilisé. Également dérivé de l'ergot de seigle, il est pris en 1 fois/semaine (par exemple, le dimanche soir au moment du repas). À la dose de 0,5 mg et jusqu'à 3 mg/semaine, il obtient progressivement la normalisation du taux de PRL et la réduction du volume tumoral dans 90 % des prolactinomes. La disparition tumorale est habituelle dans les microprolactinomes, présente dans près d'un tiers des cas dans les macroprolactinomes. La possibilité d'atteinte valvulaire, décrite seulement chez les sujets parkinsoniens soumis au long cours à des posologies plus fortes de la médication, a conduit à suggérer en principe la surveillance échocardiographique des patients.

Contrairement à l'opinion initiale, il apparaît que les traitements très prolongés par les hypoprolactinémiants sont susceptibles d'obtenir des rémissions, et même la guérison, surtout pour les microprolactinomes lorsque le taux initial de la PRL était modeste : l'arrêt du traitement peut être envisagé après quelques années lorsque la disparition des images tumorales et la réduction prolongée de l'hyperprolactinémie ont été obtenues. Ceci ne dispense pas de la surveillance ultérieure, surtout par la mesure du taux de PRL.

Cas particuliers

- Des mesures contraceptives sont à envisager s'il n'est pas souhaité de grossesse, dès l'introduction de la médication hypoprolactinémiante. L'ovulation et l'initiation d'une grossesse peuvent survenir dès l'introduction des médications dopaminergiques, parfois même avant la réapparition des menstruations.
- Un bon contrôle morphologique et fonctionnel d'un prolactinome sous traitement dopaminergique autorise pleinement la prescription conjointe de la pilule estroprogestative.
- La grossesse est permise chez la femme traitée pour prolactinome avec un bon résultat morphologique est fonctionnel. Dès le retard de règles et la confirmation biologique de la grossesse obtenue, on interrompt ordinairement le traitement hypoprolactinémiant, en exerçant une surveillance essentiellement clinique. Seule la survenue de céphalées impose la réévaluation biologique et morphologique en IRM à la recherche d'une éventuelle extension tumorale qui conduirait à la reprise de la médication. La prolongation du traitement dopaminergique au cours de la grossesse est discutée en cas de macroprolactinome.
- La lactation n'est pas contre-indiquée dans les situations morphologiquement et fonctionnellement favorables.

- L'insuffisance gonadotrope, liée aux prolactinomes médicalement traités, ne contre-indique pas l'hormonothérapie estrogénique substitutive.
- Après la ménopause, se discutent l'interruption des médicaments et la simple surveillance des hyperprolactinémies modérées.

Acromégalie

L'acromégalie a été décrite il y a plus de 100 ans par Pierre Marie comme « *une hypertrophie singulière des extrémités céphalique et des membres* ». Elle est maintenant identifiée comme la conséquence de l'hyperproduction d'hormone de croissance par un adénome somatotrope de l'antéhypophyse. La gravité de la maladie tient au développement de la tumeur, à la dysmorphie, et surtout au retentissement cardiaque, vasculaire, articulaire, métabolique, respiratoire du désordre hormonal.

La maladie est réputée rare, avec une incidence annuelle de trois à quatre cas par million d'habitants. En réalité, sa reconnaissance s'améliore et la prévalence excéderait 100 cas par million d'habitants. Le retard au diagnostic est de 4 à 10 ans. Il faut plus de 10 ans d'hypersomatotropisme pour que soit constitué un tableau cliniquement caractéristique.

Clinique

Dysmorphie acromégalique

Au niveau de la face, le front est bombé. La pyramide nasale hypertrophiée, élargie à sa base, les pommettes sont saillantes ; les rides du front, le sillon nasogénien sont accentués ; les lèvres sont épaisses comme la houppe du menton. Il existe un prognathisme avec perte de l'articulé dentaire (les incisives inférieures se situent en regard, puis en avant des incisives supérieures), ce qui explique l'hypertrophie des cartilages, des condyles, au niveau de l'articulation temporomaxillaire. On peut observer un élargissement des dents (figure 2.10a).



Figure 2.10 Acromégalie. a. Écartement des incisives et perte de l'articulé dentaire. **b** et **c.** Acquisition des modifications morphotypique du visage. **d.** Modifications des mains : épaisses et larges, aspect boudiné des doigts.

La comparaison avec des photographies antérieures (permis de conduire, carte d'identité) permet d'affirmer le caractère acquis de la dysmorphie et son évolutivité et de chiffrer son ancienneté (figure 2.10b et c).

Par contraste, le massif crânien est respecté, on constate simplement une saillie des sinus frontaux, des bosses occipitales.

L'aspect des mains est souvent plus caractéristique encore (figure 2.10d) : mains larges et épaisses, avec hypertrophie des éminences thénar et hypothénar, perte de la capacité de leur opposition passive lors du plissement de la main. Le patient a dû élargir ses bagues ou renoncer à les porter.

Les pieds sont hypertrophiés, plus larges et épaissis qu'allongés. En dépit d'une augmentation des pointures, le patient peine à trouver des chaussures confortables.

On observe aussi un épaississement de la peau. Les veines sont saillantes et larges. L'hypertrophie des nerfs explique la fréquence du syndrome du canal carpien, parfois déjà opéré. La viscéromégalie explique le goitre homogène ou plurinodulaire, l'hépatomégalie, la néphromégalie, la cardiomégalie.

Retentissement général et viscéral

- Les sudations sont habituelles, abondantes, malodorantes. La peau est grasse.
- En dépit de son apparence solide, l'acromégale se plaint de fatigue à tous les modes.
- Il existe des paresthésies sous forme d'élancement douloureux des extrémités.
- S'y associent des douleurs articulaires, de type mécanique, parfois révélatrices. Elles affectent l'ensemble des articulations périphériques, aussi le rachis, tandis que se constitue un syndrome du canal lombaire étroit responsable de claudication douloureuse bilatérale.
- L'hypertension artérielle affecte un tiers à la moitié des patients. Elle est attribuée à l'hypervolémie, l'accroissement de la réabsorption tubulaire du sodium, des modifications de l'endothélium vasculaire.
- La cardiomyopathie acromégalique possède une grande valeur pronostique. Elle est longtemps symptomatique, se marquant par une hypertrophie myocardique diffuse affectant particulièrement le septum interventriculaire, le ventricule gauche. Puis le retentissement cardiaque perturbe la fonction diastolique altérant la relaxation, détermine une hyperkinésie. Des troubles du rythme, des altérations valvulaires sont aussi constatés. Une insuffisance cardiaque congestive se constitue progressivement.
- L'acromégalie est responsable dans 80 % des cas d'un syndrome d'apnée du sommeil, surtout de type obstructif. Celui-ci contribue à l'aggravation du confort et du risque vital du patient.
- L'acromégalie détermine une situation d'insulinorésistance, contribue à l'apparition du diabète sucré.
- Il existe une hypercalciurie, avec un risque de lithiase rénale.

Syndrome tumoral hypophysaire

Il s'exprime sous forme de céphalées, puis d'amputation du champ visuel par compression chiasmatique et de troubles oculomoteurs liés à l'envahissement du sinus caverneux.

Évaluation

Dosage de l'IGF-1

Son accroissement constitue le meilleur argument biologique en faveur d'une hypersécrétion d'hormone de croissance. La valeur est à rapporter à l'âge.

> Le dosage de l'IGF-1 est le meilleur témoin de l'évolutivité des adénomes somatotropes et de l'efficacité des traitements.

Dosage de l'hormone de croissance

Les taux de l'hormone de croissance sont accrus, et lors des cycles glycémiques réalisés en hospitalisation les valeurs ne reviennent jamais à un taux bas ou indétectable.

La GH apparaît non freinable lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (> 1 μg/L, soit 3 mU/L, soit 0,3 μg/L ou 0,9 mU/L avec les valeurs de GH très sensibles). La GH reste stimulable en fin d'épreuve.

Autres enquêtes hormonales

Elles visent à :

- apprécier l'éventuel déficit antéhypophysaire associé : altération des productions du cortisol, FT4, estradiol ou testostérone ;
- détecter une hypersécrétion hormonale associée : production simultanée de PRL, plus rarement de TSH, de gonadotropines, sous-unité α, ACTH. Une hyperprolactinémie modérée relève aussi de la déconnexion hypothalamo-hypophysaire liée à l'adénome somatotrope.

Enquête morphologique

- Les radiographies des mains et des pieds (épaississement des parties molles, élargissement des interlignes, notamment métacarpophalangiens, hypertrophie des houppes phalangiennes) démontrent le retentissement de la maladie. L'hypersomatotropisme retentit d'abord sur les parties molles, secondairement sur les cartilages, et finalement à un moindre degré sur l'os.
- Au niveau du rachis, s'observent des modifications cliniques de la spondylose d'Erdheim : élargissement antéropostérieur des vertèbres, aspect biconcave des vertèbres, ostéophytose, hypercyphose.
- Les radiographies du crâne précisent le développement du massif facial, l'hypertrophie des sinus de la face. Elles évaluent l'hypertrophie de la selle turcique, comme au cours de tous les processus expansifs d'origine hypophysaire. Cependant, il existe une hypertrophie des clinoïdes antérieurs et postérieurs, du tubercule de la selle (d'où l'aspect de bec acromégalique), un respect relatif de la corticale qui traduit l'hypersomatotropisme.
- À vrai dire la recherche de ces signes radiographiques apparaît désuète dans un tableau cliniquement et biologiquement évident depuis l'avènement des autres procédés d'imagerie visualisant directement l'hypophyse. Mais ces signes radiographiques méritent d'être connus car ils conduisent parfois à évoquer en eux-mêmes l'acromégalie.

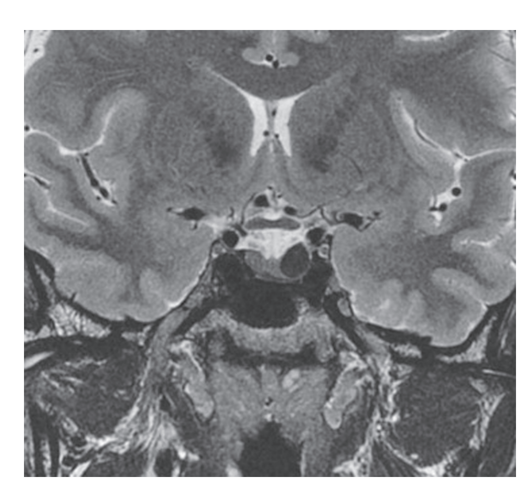


Figure 2.11 **Adénome somatotrope. En T2 image hypo-intense de 8 mm, ovalaire, latéralisée dans la partie gauche de l'hypophyse.** *Source : Bonneville JF, Press Med, 2009.*

- L'IRM révèle les aspects liés au développement de la tumeur hypophysaire, initialement purement intrasellaire (figure 2.11), parfois envahissant les sinus caverneux, amputant les citernes optochiasmatiques et retentissant vers le chiasma voire le plancher du 3e ventricule.

Évolution, pronostic

L'acromégalie est une maladie grave, progressivement invalidante, altérant le confort de vie, amputant le pronostic vital.

L'atteinte articulaire est progressivement destructrice, même si son évolution est ralentie par les prises en charge thérapeutiques. Tous les acromégales sont des rhumatisants.

L'atteinte cardiaque spécifique à la maladie, entretenue par l'hypertension artérielle et le diabète sucré, est une cause fréquente de décès.

Le goitre s'organise en nodules dont certains sont susceptibles de devenir hyperfonctionnels (10 à 20 % des cas) ou s'avérer malins.

Le risque de tumeurs bénignes et malignes est accru. La maladie nécessite une évaluation et une surveillance endoscopique colique : le nombre de patients développant des polypes et le risque relatif de cancers sont multipliés par deux ou trois. D'autres organes, dont le sein, et la thyroïde peuvent faire l'objet aussi de cancers.

Le rapport standardisé de mortalité moyen pondéré a été estimé à 1,72. Toutefois, l'amélioration de la reconnaissance de la maladie, les progrès thérapeutiques et les critères plus stricts du contrôle hormonal contribuent globalement à l'amélioration du pronostic.

Situations particulières

Gigantisme et acromégalo-gigantisme

L'affection est rare chez l'enfant, mais explique à cet âge l'accélération de la croissance et la constitution d'un gigantisme.

Sa survenue à l'adolescence rend compte de la présentation sous forme d'un acromégalo-gigantisme.

Adénome somatotrope et syndromes génétiques

Les tumeurs hypophysaires constituent une expression possible des néoplasies endocriniennes multiples de type 1, liées à une mutation germinale du gène de la ménine. L'hyperparathyroïdie primaire en constitue l'expression la plus précoce. Les tumeurs surrénaliennes, pancréatiques sont possibles.

Des cas d'adénomes somatotropes isolés familiaux sont possibles, rarement d'évolution sévère et rapide, particulièrement mais non nécessairement liés à des mutations du gène *AIP*.

L'acromégalie est aussi une manifestation possible du syndrome de Carney : hypercorticisme ACTH-dépendant lié à une hypertrophie micronodulaire pigmentée des surrénales, myxomes cutanés et cardiaques. L'affection est liée à une mutation germinale de la sous-unité 1α de la protéine kinase (gène *PRKAR1A*).

Les adénomes somatotropes sont possibles au cours des très rares syndromes de McCune-Albright (taches pigmentées, puberté précoce, dysplasie fibreuse des os), en relation avec des mutations somatiques activatrices de la sous-unité α de la protéine G.

Acromégalie liée à des tumeurs extrahypophysaires

- Le développement d'adénomes somatotropes ectopiques se constituant dans le sinus sphénoïdal, la cavité nasopharyngée, est possible mais exceptionnel.
- La production paranéoplasique de GH par un lymphome, une tumeur endocrine du pancréas est aussi très rare.
- Surtout, certaines acromégalies sont en relation avec la production excessive de somatolibérine (GHRH). Celle-ci est parfois liée à une pathologie hypothalamique (gangliocytome, hamartome, choristome, gliome). Plus souvent la production est paranéoplasique, en relation avec un cancer bronchique, une tumeur pancréatique, souvent de nature carcinoïde.

Dans ces circonstances, le taux de GH est accru, mais aussi celui du GHRH. En imagerie, on peut ne pas observer d'image évidente d'adénome, simplement un aspect d'hypertrophie diffuse avec bombement homogène de la glande.

Traitement

La prise en charge thérapeutique a pour objectif l'éradication ou la réduction du volume de la tumeur, la normalisation permanente de l'hyperproduction hormonale, parallèlement à la correction des éventuels déficits hormonaux, la prise en charge symptomatique des conséquences de la maladie.

Chirurgie

Elle consiste en l'exérèse par voie trans-sphénoïdale de la tumeur et de son expansion suprasellaire. Son exérèse complète est parfois obtenue, surtout dans les adénomes de petite dimension. Elle est nécessairement limitée en cas d'envahissement du sinus caverneux.

Radiothérapie

La radiothérapie externe fractionnée en une vingtaine de séances quotidiennes, et délivrant en moyenne 50 Gy, obtient de bons résultats sur le volume tumoral et l'hyperproduction hormonale.

Elle a pour limite le risque à terme d'hypopituitarisme antérieur, et le risque ischémique vasculaire cérébral.

Une irradiation ciblée, notamment par le *gamma knife* respectant les tissus avoisinants, est disponible dans certains centres. Elle concerne des lésions de petite dimension, suffisamment distantes des voies optiques.

Traitement médical

Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine : Parlodel®, Dostinex®), inconstamment efficaces, sont peu utilisés.

On propose surtout des analogues retard de la somatostatine (octréotide : Sandostatine® ; lanréotide : Somatuline®), surtout actifs contre deux des cinq sous-types du récepteur de la somatostatine. La médication est délivrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, en règle tous les 28 jours, à une posologie adaptée sur le taux de GH et d'IGF-1. Les traitements médicaux sont efficaces, assez bien tolérés, avec un risque de lithiases biliaires qui peut conduire à la cholécystectomie.

L'antagoniste de la GH (pegvisomant : Somavert®) se lie aux récepteurs de la GH, empêche leur dimérisation, et bloque l'effet de l'hormone de croissance dont atteste la baisse de l'IGF-1. En revanche, les taux de GH restent accrus, et la médication n'est pas susceptible de réduire le volume de la tumeur hypophysaire dont il faut maintenir la surveillance.

Ordinairement, les patients atteints d'acromégalie sont proposés pour la chirurgie, éventuellement après préparation par un analogue. La radiothérapie est surtout décidée en raison du volume tumoral, ou dans les cas imparfaitement réduits médicalement par les analogues, et en situation d'échec par le pegvisomant.

Adénomes corticotropes et adénomes corticotropes apparents

Ce sont les tumeurs développées aux dépens des cellules productrices d'ACTH, elles-mêmes dérivées de leur vaste précurseur hormonal : la propiomélanocortine. Son clivage par les « connexines » libère un certain nombre de polypeptides, parfois doués de propriétés hormonales (ACTH, α et β-MSH, endorphine), parfois constituant de simples marqueurs tumoraux : CLIP (constitué du fragment 17–39 de l'ACTH), LPH (figure 2.12).

L'expression clinique la plus évidente des adénomes corticotropes est celle du syndrome de Cushing. Mais d'autres sont cliniquement absents ou peu apparents.

Microadénome corticotrope

Il constitue la cause la plus habituelle de la maladie de Cushing, déterminant une hyperplasie bilatérale des surrénales (voir chapitre 5).

Les valeurs d'ACTH sont normales ou à peine accrues.

L'adénome est ordinairement de petite dimension, à peine détectable ou non détectable par l'IRM. Parfois, le cathétérisme des sinus pétreux est requis pour authentifier à ce niveau un gradient de sécrétion d'ACTH. Celui-ci permet de différencier ces microadénomes corticotropes des syndromes paranéoplasiques liés à des tumeurs carcinoïdes de petite dimension, susceptibles de déterminer des tableaux cliniquement et biologiquement analogues.

La maladie est curable par la chirurgie par voie transsphénoïdale du microadénome corticotrope, avec un risque non négligeable de récidive.

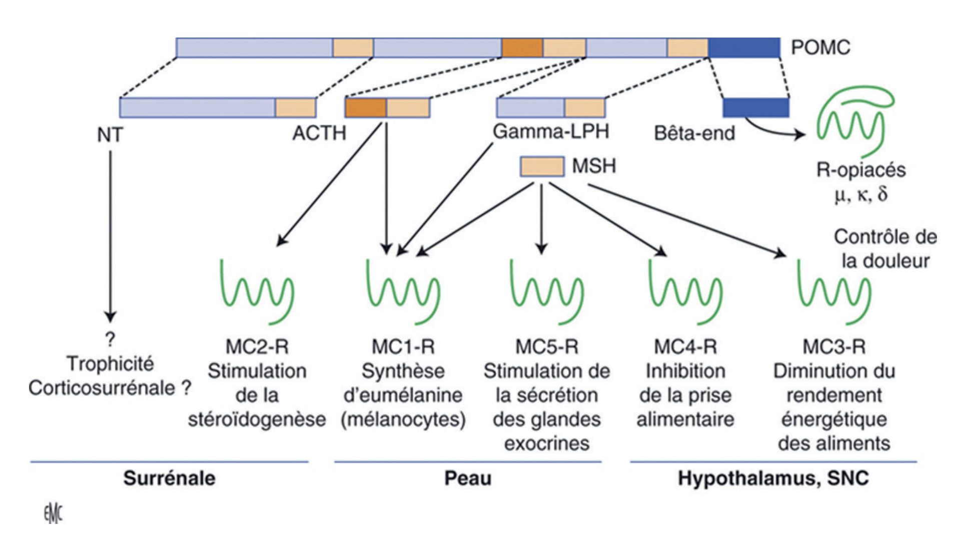


Figure 2.12 La pro-opiomélanocortine (POMC), ses dérivés (dont l'ACTH, la LPH, l'αMSH, les endorphines) et leurs impacts biologiques au niveau de divers récepteurs. NT : fragment N-terminal ; ACTH : *adrenocorticotrophic hormone* ; LPH : lipotropine ; MSH : *melanocyte stimulating hormone* ; bêta-end : *bêta-endorphine* ; MC : mélanocortine ; SNC : système nerveux central. *Source : EMC, Elsevier.*

Macroadénome corticotrope

Il est plus rare, détermine un syndrome corticotrope sévère, évolutif, particulier par la coïncidence d'une hyperpigmentation. Des signes de kaliopénie avec asthénie musculaire extrême sont possibles.

L'ACTH est accrue, et la production du cortisol important, mal freinable par les fortes doses de dexaméthasone.

La tumeur est aisément identifiée par l'IRM.

Les exérèses chirurgicales sont possibles, parfois curatives. La radiothérapie, diverses thérapeutiques médicales à visée hypophysaire ou surrénalienne sont envisageables (voir chapitre 5).

Adénomes corticotropes apparentés

Ils sont volumineux, progressivement constitués. Au plan de la sécrétion hormonale, ils sont parfois silencieux, sans évidence d'une hyperproduction endocrinienne, mais déterminant volontiers des signes d'hypopituitarisme. Parfois ils finissent par révéler un excès de production glucocorticoïde.

Ils produisent de l'ACTH ou des fragments d'ACTH, divers dérivés de la POMC dont la LPH (voir figure 2.12). L'excès de production hormonale est lié à la qualité de l'activité des connexines qui conditionne l'éventuelle expression biologique et clinique de ces tumeurs.

Ils sont volontiers agressifs, invasifs, guère curables par la chirurgie, nécessitant la radiothérapie, divers essais thérapeutiques par les analogues retard de la somatostatine (octréotide, lanréotide, pasiréotide), les dopaminergiques.

Adénomes hypophysaires gonadotropes, thyréotropes, silencieux et non fonctionnels

Ces variétés d'adénomes sont plus rares, constituant 15 à 30 % des adénomes hypophysaires.

Adénomes gonadotropes

Ils sont producteurs de gonadotrophines LH ou FSH ou de leurs sous-unités β spécifiques : β-LH, β-FSH. Ils prédominent au cours des 4e et 5e décennies.

Clinique

Leur expression endocrinienne est pauvre : l'hyperstimulation tonique des gonades détermine ordinairement une inhibition fonctionnelle. Cependant des cas de puberté précoce avec développement du volume testiculaire et augmentation de la testostérone, d'hyperstimulation ovarienne chez la femme avant l'âge de la ménopause sont possibles.

Souvent il existe un tableau d'hypopituitarisme antérieur, complet ou dissocié, des signes de tumeur hypophysaire : céphalées, altérations visuelles. La révélation peut être brutale à l'occasion d'une nécrose.

Évaluation hormonale

Elle consiste en l'appréciation des éventuels déficits corticotropes, thyréotropes, somatotropes, gonadotropes. Une hyperprolactinémie est possible, liée à une déconnexion hypothalamo-hypophysaire en raison du volume tumoral.

La marque particulière est représentée par l'augmentation isolée de LH ou de FSH. La dissociation FSH élevée, LH basse chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause est particulièrement évocatrice.

Évaluation radiographique

Elle est permise par l'enquête IRM hypophysaire, éventuellement l'exploration visuelle.

Traitement

Il consiste en la chirurgie par voie nasale, éventuellement complétée par la radiothérapie.

Les médications dopaminergiques ou somatostatinergiques (octréotide, lanréotide, pasiréotide) ont parfois une certaine efficacité morphologique et fonctionnelle, du fait de la présence de récepteurs spécifiques sur les cellules adénomateuses.

Adénomes thyréotropes

Ils constituent une cause originale, souvent longtemps méconnue, d'hyperthyroïdie centrale.

Présentation clinique

L'adénome thyréotrope peut être évoqué dans des circonstances diverses :

- en présence de signes thyréotoxiques, le plus souvent d'installation lente et d'intensité modérée. La prévalence élevée de signes cardiaques (tachycardie, extrasystolie, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque) a été soulignée ;
- en présence d'un goitre, présent dans plus de 90 % des cas, initialement homogène, s'organisant en goitre multinodulaire au fil des années. Les signes compressifs sont possibles. Le goitre est susceptible de récidiver en cas de thyroïdectomie partielle. La présence de nodules correspondant à des cancers a déjà été observée ;
- les signes oculaires œdémateux caractérisant l'orbitopathie basedowienne ou le myxœdème prétibial sont en principe absents. Toutefois la coïncidence d'une atteinte oculaire est possible, liée ordinairement à un envahissement tumoral du sinus caverneux (paralysie oculomotrice) ou au retentissement sur le chiasma optique (altération du champ visuel). Des signes oculaires suggestifs d'atteinte oculaire basedowienne ont exceptionnellement été décrits ;
- en présence de signes d'atteinte hypophysaire (céphalées rétro-orbitaires ou frontales) suggestifs d'hypertension intrasellaire, signes d'hypopituitarisme antérieur, hypersécrétion hormonale associée affectant la production d'hormone de croissance (acromégalie, gigantisme), la prolactine (syndrome aménorrhée–galactorrhée), les hormones gonadotropes, corticotropes… dans le cadre d'adénomes hypophysaires plurisécrétants (25 à 50 % des cas) ;

- des adénomes thyréotropes ayant pu être reconnus lors de l'évaluation de patients atteints de néoplasies endocriniennes multiples de type 1, d'adénomes hypophysaires familiaux, de syndrome de McCune-Albright.

Confirmation biologique

L'expression biologique habituelle est celle d'un état de sécrétion inappropriée de TSH (SI-TSH) :

- accroissement des concentrations des hormones thyroïdiennes libres (FT-3, FT4) ou totales (T4, T3), ordinairement modéré, avec habituellement mais non constamment accroissement du rapport FT-3/FT4, comme il est habituel dans les situations de stimulation excessive du parenchyme thyroïdien ;
- concentrations de TSH normales ou modérément accrues, et non diminuées comme dans la très grande majorité des hyperthyroïdies d'origine primitivement thyroïdienne.

Témoignant de l'hyperproduction hormonale et de la sensibilité conservée des récepteurs hormonaux des tissus périphériques, les marqueurs de l'imprégnation hormonale caractérisent ordinairement des valeurs accrues de la SBP (TeBG), corrélées à la sévérité de l'hyperhormonémie. Les autres indicateurs biologiques (microcytose érythrocytaire, hypocholestérolémie, hyperferritinémie, augmentation de l'enzyme de conversion, paramètres électrophysiologiques cardiaques…) sont d'intérêt plus restreint.

D'autres événements biologiques s'avèrent habituellement utiles, particulièrement dans la perspective de l'exclusion des autres causes de SI-TSH :

- abolition du rythme nycthéméral de la TSH avec conservation de sa pulsatilité ;
- accroissement du rapport molaire sous-unité α des hormones glycoprotéines/TSH. Celui-ci est déterminé de la façon suivante : sous-unité α (µg/L)/TSH (mU/L) × 10. Une valeur supérieure à 1 témoignant de l'excès de TSH, est en faveur de l'adénome thyréotrope. L'accroissement de la sous-unité α doit cependant tenir compte de l'état gonadique : sa valeur est notamment accrue chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause ;
- disparition de la réponse physiologique de la TSH à la stimulation par TRH (par exemple 200 µg en intraveineux direct avec évaluation de la réponse de la TSH à la 30e minute).

Les autres évaluations traditionnelles – test de freinage par la triiodothyronine (test de Werner), évaluation de la sensibilité à la bromocriptine, aux analogues retard de la somatostatine – ont des indications moins courantes (voir *diagnostic différentiel des états de résistance hormonales*, p. 63).

Évaluation morphologique

L'exploration morphologique repose actuellement sur l'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire : coupes en T1 et T2, administration de gadolinium.

Elle caractérise un macroadénome (taille > 1 cm) dans 70 à 75 % des cas. L'examen apprécie l'extension possible de la formation vers les citernes suprachiasmatiques et le chiasma optique, latéralement vers les sinus caverneux, ou vers le sinus sphénoïdal. Certaines formations macroadénomateuses s'avèrent dramatiquement extensives, tout particulièrement lorsque le diagnostic d'adénome thyréotrope a été méconnu et qu'une éradication chirurgicale ou radio-isotopique du goitre a été indûment effectuée.

Les microadénomes sont moins fréquents et parfois inapparents, ce qui peut créer une incertitude sur l'authenticité de l'origine tumorale du SI-TSH.

Les adénomes thyréotropes possèdent des récepteurs pour la somatostatine, si bien qu'ils sont habituellement visualisés par les scintigraphies à l'OctreoScan®, toutefois sans spécificité et sans corrélation avec une éventuelle réponse thérapeutique aux analogues de la somatostatine.

Le cathétérisme pour dosage de TSH dans l'effluent veineux hypophysaire (système porte hypothalamo-hypophysaire) a été proposé aussi dans l'affirmation des adénomes thyréotropes.

Traitement

Il repose sur la chirurgie par voie trans-sphénoïdale, la radiothérapie, et aussi les somatostatinergiques, capables de réduire l'hyperproduction hormonale, le volume du goitre, et même la tumeur hypophysaire.

Adénomes hypophysaires silencieux et non fonctionnels

Ils se caractérisent par leur expression exclusivement tumorale. Il n'existe pas en effet d'expression clinique liée spécifiquement à une hyperproduction hormonale éloquente.

Ces formations en effet :

- sont productrices d'hormones en très faible quantité (PRL, GH, ACTH, TSH), à un niveau tel qu'elles ne déterminent pas de retentissement clinique :
- ou bien libèrent un peptide dénué d'activité biologique : sous-unité α des hormones glycoprotéiques, fragment 17-39 de l'ACTH (CLIP) ;
- ou bien ont une évidence de granulation sécrétrice au sein de l'adénome hypophysaire, mais sans libération dans le sang circulant.

Hypophysites

Les lésions inflammatoires de la glande hypophysaire constituent des entités de diagnostic difficile : souvent méconnues, souvent rapportées à tort à une pathologie tumorale.

L'auto-immunité en constitue l'étiologie principale, mais non exclusive.

Clinique

Syndrome tumoral

Il est responsable de céphalées, parfois de troubles visuels (altération de la vision, troubles oculomoteurs). C'est la rapidité d'apparition et d'évolution qui peut intriguer.

Syndrome endocrinien

Il se marque par un hypopituitarisme antérieur, complet ou dissocié : aménorrhée, fatigue extrême révélatrice d'un hypocorticisme d'origine centrale, tableau d'hypogonadisme masculin…

Le diabète insipide est possible, lié à une pathologie inflammatoire simultanée de la tige pituitaire le plus souvent.

Évaluation

Évaluation hormonale

Elle fixe le degré d'atteinte endocrinienne : déficit corticotrope, thyréotrope, gonadotrope, somatotrope. La prolactine est parfois basse et non stimulable, parfois accrue.

Évaluation morphologique

En liaison avec la rapidité de constitution de la pathologie, l'hypertrophie hypophysaire contraste avec l'intégrité morphologique de la selle turcique.

L'hypophyse est globalement hypertrophiée, en règle homogène, iso-intense en T1, se rehaussant après gadolinium. Fréquemment, il existe une intumescence de la tige pituitaire qui traduit des lésions d'infundibulite.

Évaluation scintigraphique

La fixation du gallium, de l'octréotide peut donner des arguments en faveur de la nature inflammatoire du processus.

Enquête étiologique

Hypophysite lymphocytaire ou auto-immune

On évoque particulièrement sa survenue au cours de la grossesse, mais surtout du post-partum qui constitue la circonstance étiologique de plus de la moitié des hypophysites.

La survenue des signes est ordinairement retardée par comparaison à l'hypopituitarisme lié au syndrome de Sheehan (tableau 2.3).

L'hypophysite lymphocytaire peut coïncider avec une autre anomalie auto-immune, singulièrement une hypothyroïdie par thyroïdite auto-immune (la coïncidence de thyroïdite du post-partum et d'hypophysite du post-partum est possible).

Tableau 2.3 **Comparaison des situations d'hypopituitarisme liées au syndrome de Sheehan et aux hypophysites auto-immunes.**

	Syndrome de Sheehan	Hypophysites
Survenue	Post-partum	Post-partum (parfois grossesse)
Clinique	Pas de retour de couches Pas de montée laiteuse	Retour de couches puis aménorrhée précoce Montée laiteuse habituelle
Évolution	Hypopituitarisme prolongé	Hypopituitarisme prolongé ou régressif
IRM	Atrophie hypophysaire	Hypertrophie hypophysaire
Traitement	Hormonothérapie substitutive	Corticothérapie Hormonothérapie parfois transitoire

On manque singulièrement de la mise en évidence de marqueurs immunologiques d'auto-immunité anti-hypophysaire. Toutefois ont été caractérisés des anticorps anti-TDR6 dans les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1, et des anticorps anti-PIT-1 dans des déficits combinés de l'antéhypophyse affectant les productions d'hormone de croissance, de TSH et de prolactine.

La biopsie apporterait des arguments en faveur de l'infiltration lymphoplasmocytaire, et l'évaluation de la fibrose. Mais cette preuve histologique apparaît souvent non indispensable.

Autres causes d'hypophysite

Celles-ci sont rares et précisées dans l'encadré 2.5.

Encadré 2.5 **Causes d'hypophysites**

1. Hypophysites lymphocytaires (auto-immunes)

- Isolées, transitoires, notamment dans le post-partum, ou définitives
- Associées à d'autres atteintes endocriniennes (polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 et 2)

2. Autres causes

- Inflammatoires :
  - sarcoïdose
  - granulomatose de Wegener
  - syndrome de Churg et Strauss
  - artérite de Takayashi
  - maladie de Horton
- Infections :
  - tuberculose à germes pyogènes
  - viroses
  - parasitoses
- Infiltratives :
  - hémochromatoses
  - amylose
  - histiocytose : maladie de Litterer-Siwe chez l'enfant avec atteinte pulmonaire ; maladie de Hand-Schüller-Christian chez l'adulte avec lacunes osseuses, exophtalmie, diabète insipide ; maladie d'Erdheim-Chester : ostéosclérose symétrique méta- et diaphysaire ; atteintes anté- et posthypophysaire, testiculaire thyroïdienne
- Médicamenteuses : anticorps anti-CTLA4 (ipilimumab), médication immunomodulatrice utilisée dans les traitements des mélanomes et des cancers du rein

Traitement

Seules de rares formes tumorales expansives justifient l'intervention. La corticothérapie est utile et efficace lorsqu'elle est précocement administrée dans les formes lymphocytaires.

La radiothérapie a pu être parfois utilisée.

Souvent les patients bénéficient simplement du traitement hormonal substitutif, transitoirement ou définitivement.

Désordres hypothalamiques

L'hypothalamus constitue un organe vital intervenant dans : la régulation de l'hydratation, du poids, de la balance sodée ; la mémoire ; le contrôle hypophysaire des régulations endocriniennes.

Clinique

Les signes d'atteinte hypothalamique sont les suivants :

- perturbations de la régulation pondérale :
  - obésité discrète, ou modérée, parfois considérable. Elle est liée à une altération des centres régulateurs de l'appétit, mais ordinairement associée à un défaut de lipolyse par altération de la commande centrale des hormones lipolytiques (catécholamines), à une réduction des activités physiques. Souvent, elle ne se distingue en rien dans sa présentation des surcharges pondérales d'origine nutritionnelle. C'est la coïncidence d'autres signes d'atteinte hypothalamique (hyperprolactinisme, hypopituitarisme antérieur, diabète insipide) ou des facteurs étiologiques (traumatismes, craniopharyngiomes, irradiations) qui font suspecter ou retenir son origine hypothalamique,
  - beaucoup plus rarement existe un état de maigreur, constituant la cachexie diencéphalique de Simmons ;
- perturbations endocriniennes et métaboliques :
  - hypopituitarisme antérieur complet ou dissocié, particulier par la coïncidence d'une hyperprolactinémie modérée par déconnexion hypothalamo-hypophysaire et l'absence de processus expansif intrasellaire en IRM,
  - diabète insipide par carence en vasopressine,
  - hypo- ou hypernatrémie neurogène avec soif inappropriée par réajustement de l'osmostat à un niveau inférieur ou supérieur ;
- autres manifestations :
  - altération du rythme veille/sommeil,
  - syndrome d'apnée du sommeil,
  - altérations de la mémoire avec défaut d'acquisition,
  - altérations de la sexualité,
  - hyper- ou hypothermie.

Évaluation

Elle comporte l'enquête nutritionnelle, la polysomnographie, l'évaluation des fonctions supérieures et de la mémoire, l'enquête métabolique et hormonale. En principe, les éventuels déficits endocriniens répondent à la stimulation directe de l'antéhypophyse, le déficit posthypophysaire se corrige par la vasopressine. Mais la correction par ces stimuli est parfois imparfaite.

Elle conduit aussi à la pratique de l'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire, à une exploration fonctionnelle visuelle.

Encadré 2.6 **Causes des désordres hypothalamiques**

1. Processus expansifs :
   - craniopharyngiomes
   - méningiomes de la petite aile du sphénoïde, ostéomes, chordomes, astrocytomes, gliomes, glioblastomes, pinéalomes ectopiques (expansion hypothalamique par contiguïté d'une tumeur de l'épiphyse)
   - macroadénomes hypophysaires expansifs
2. Traumatismes crâniens
3. Infections : séquelles de méningo-encéphalite
4. Maladies infectieuses :
   - sarcoïdose
   - histiocytose X : maladies de Hand-Schüller-Christian (avec diabète insipide, exophtalmie, lacunes osseuses)
5. Autres :
   - sténose de l'aqueduc de Sylvius
   - dégénérescence neurogerminale : syndrome de Kallmann-De Morsier (hypogonadisme hypogonadotrope avec anosmie par mutation du gène *KAL*)
   - en apparence idiopathiques

Enquête étiologique

On évoque d'abord les processus expansifs et de la région suprasellaire, mais aussi d'autres causes traumatiques, infectieuses, iatrogènes (encadré 2.6).

Diabète insipide

Le diabète insipide résulte :

- soit d'un défaut quantitatif de la production d'hormone antidiurétique (ADH) responsable d'un diabète insipide central complet ou partiel ;
- soit d'une altération de la réceptivité du tubule rénal à l'action de l'ADH, ce qui constitue alors le diabète insipide néphrogénique.

Le diabète insipide peut être défini comme une polyurie hypotonique en toutes circonstances : c'est-à-dire persistant même en situation de restriction hydrique. La suppression de l'apport en eau est en effet alors mal tolérée, détermine une soif intense et un risque de déshydratation. Ceci distingue le diabète insipide des polydipsies primaires fonctionnelles ou psychogènes, encore appelées potomanies, beaucoup plus fréquentes. La polyurie se réduit alors en restriction hydrique.

À cette définition échappe quand même la situation du diabète insipide partiel. Un déficit relatif en hormone antidiurétique autorise une certaine concentration des urines, mais moins bien que ne le fait l'apport d'hormone exogène. Il en résulte un inconfort clinique modéré et la possibilité d'amélioration par l'apport d'une thérapeutique supplétive.

Physiopathologie

La soif comme la production d'hormone antidiurétique sont contrôlées :

- d'abord et avant tout par l'osmolalité plasmatique. L'augmentation de la tonicité plasmatique, surtout dépendante de la natrémie, déclenche immédiatement l'impression de soif et la sécrétion d'hormone antidiurétique. Le besoin en eau est en effet l'un des plus évidents des individus, indispensable à la survie. Cette influence s'exerce directement au niveau des centres hypothalamiques qui contrôlent la soif et la production d'ADH ;
- en deuxième ligne par les modifications de la volémie. Une augmentation de la soif et la production de vasopressine contribuent à pallier un déficit volémique. Ce phénomène adaptatif est important, intervenant même s'il n'y a pas de modification de l'osmolalité plasmatique, comme on l'observe au cours des hémorragies brutales. Cette influence s'exerce par le biais de volorécepteurs (ou plutôt de tensorécepteurs) de l'oreillette gauche.

L'hormone antidiurétique agit sur le tubule rénal en favorisant la réabsorption de l'eau au niveau du tube contourné distal et des deux tiers supérieurs du tube collecteur. Cette action s'exprime au niveau du récepteur V2 influençant les aquaporines. Elle s'explique par une majoration de la perméabilité tubulaire à l'eau : l'eau passe passivement des urines diluées vers le milieu interstitiel hypertonique, contribuant à la concentration des urines. La vasopressine possède de plus un effet vasoconstricteur et influence la production de facteurs d'hémostase.

L'exploration d'un syndrome polyuro-polydipsique est rendue malaisée :

- d'une part par l'augmentation du flux tubulaire rénal qui lave le gradient de concentration sodée corticopapillaire et réduit la capacité de réabsorption de la vasopressine ;
- d'autre part par l'éventuelle inflation volémique qui inhibe la production d'ADH et détermine un hypovasopressinisme fonctionnel.

Clinique

Le diabète insipide survient à tous les âges, également dans les deux sexes. Sa survenue est parfois brutale et explosive, parfois progressive.

Polyurie

Elle constitue l'événement initial. Elle excède 2 à 3 L par 24 heures, atteint typiquement 10 L chez l'adulte dans le déficit complet en ADH. En réalité, la peur de manquer d'eau conduit fréquemment les individus atteints à anticiper, à majorer leur consommation en eau et à boire un peu excessivement, ce qui explique que les diurèses peuvent atteindre 15 L quotidiennement.

Les urines sont très claires, presque incolores.

Polydipsie

La soif apparaît nécessairement pathologique lorsque le sujet est réveillé chaque nuit par le besoin de boire et d'uriner. De même, il ne lui est guère possible dans la journée de rester 3 heures sans se passer de boire. Cette situation est physiologiquement et psychologiquement épuisante. Elle contribue à un état de fatigue.

Cependant dans le diabète insipide, à l'ordinaire, l'hydratation est normale : pas de déshydratation, pas de perte de poids. Ceci pour autant que le sujet satisfasse ses besoins en eau. En revanche le risque de déshydratation est majeur si l'individu est incapable d'accéder à l'eau (chute, fracture, isolement) ou d'exprimer la soif (accident vasculaire cérébral).

Évaluation

1. La polyurie est hypotonique

La densité urinaire est inférieure à 1 005 (N = 1 005 à 1 020), l'osmolalité urinaire est basse inférieure à 200 mOsm/kg d'eau. Physiologiquement, le sujet normal épargne son eau, si bien qu'ordinairement les urines sont concentrées : la densité urinaire est plus importante que celle du plasma (laquelle est proche de 290 mOsm/kg d'eau).

2. La polyurie hypotonique persiste même en situation de restriction hydrique

Cette évaluation peut être effectuée simplement par une épreuve de restriction hydrique nocturne, si le patient accepte de l'observer : les urines du matin restent diluées.

Mais le défaut de concentration urinaire peut être quantifié par l'épreuve de restriction hydrique adaptée, selon le protocole défini par Miller et Moses : surveillance du poids, du pouls, de la pression artérielle ; quantification horaire du volume de la diurèse, de la densité et de l'osmolalité urinaire. Physiologiquement, la diurèse se réduit et les urines se concentrent. Dans le diabète insipide persiste la diurèse, les urines ne se concentrent guère et le risque de déshydratation existe. L'épreuve est interrompue quand à deux reprises l'augmentation de la concentration urinaire est inférieure à 30 mOsm/L. La diminution de la diurèse et la concentration des urines sont obtenues alors par l'administration de lysine vasopressine (Minirin®) en cas de diabète insipide central. En revanche, l'administration de Minirin® est inefficace en cas de diabète insipide néphrogénique.

Le dosage de la vasopressine peut être réalisé avant ou en fin de restriction hydrique (avant Minirin®). On peut aussi mesurer la vasopressine lors de l'épreuve de stimulation par l'administration de sérum salé hypertonique (5 %) : les valeurs sont basses et peu stimulables en cas de diabète insipide central.

L'interprétation des épreuves peut s'avérer délicate en cas de syndrome polyuro-polydipsique ancien et sévère qui a conduit à un lavage du gradient cortico-papillaire et à la perte de la capacité rénale de concentration des urines (voir plus haut). Il en est de même pour l'affirmation d'un diabète insipide partiel.

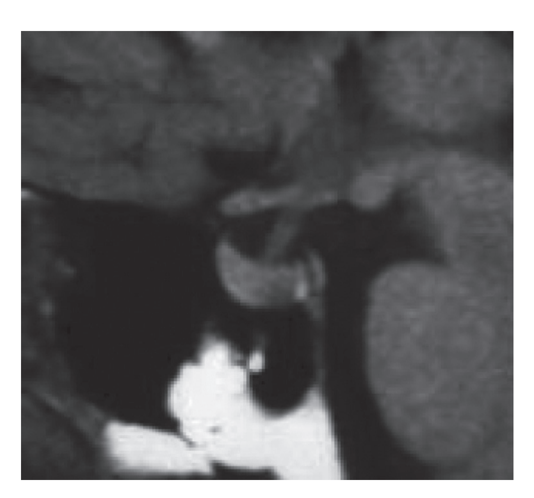


Figure 2.13 **Diabète insipide : absence de l'hypersignal spontané de la posthypophyse.** *Source : JF Bonneville, Feuillets de Radiologie, 2005.*

3. Autres signes

- La glycémie, la calcémie, la kaliémie sont normales. Le diabète sucré est responsable de polyurie hypertonique, l'hypercalcémie et l'hypokaliémie constituent des causes évidentes de diabète insipide néphrogénique. C'est pourquoi les mesures de la glycémie, de la kaliémie et de la calcémie sont à effecteur en premier en cas de syndrome polyuro-polydipsique.
- En IRM, l'hypersignal spontané de la posthypophyse disparaît dans les diabètes insipides centraux sévères, ce que traduit la déplétion posthypophysaire en hormone (figure 2.13). Cet examen allège considérablement les évaluations et, dans un contexte évident, dispense de l'épreuve de restriction hydrique.
- La natrémie au réveil est souvent légèrement accrue : 143 à 145 meq/L, alors qu'elle est normale chez le potomane.
- Les dosages des neurophysines et du fragment C terminal du précurseur de la vasopressine (copressine) ont été proposés en remplacement du dosage de l'ADH.

En cas de soif accrue et de polyurie, vérifier d'abord au cabinet du praticien ou au lit du malade la glycémie. Mesurer ensuite la calcémie et la kaliémie.
S'il n'y a pas de diabète sucré, d'hypercalcémie ou d'hypokaliémie, évoquer la potomanie. Penser enfin au diabète insipide.

Étiologie

Les différentes causes congénitales ou acquises, traumatiques, auto-immunes, infectieuses, métaboliques, médicamenteuses des diabètes insipides centraux et néphrogéniques sont résumées dans l'encadré 2.7.

Encadré 2.7 **Étiologies des diabètes insipides**

Diabètes insipides centraux

Primitifs dans environ la moitié des cas :
- en apparence idiopathique (origine auto-immune ?)
- rarement familiaux (suggérant un facteur génétique)
- parfois associés à un diabète sucré, une atrophie optique, une surdité (syndrome de Wolfram)

Secondaires :
- traumatismes crâniens :
  - par lésion hypothalamique ou section de tige
  - partiels ou complets
  - parfois transitoires
  - parfois masqués par une insuffisance corticotrope, se révélant lors de l'apport en hydrocortisone qui rétablit le flux glomérulaire
- après chirurgie hypophysaire (ordinairement transitoires)
- tumeurs hypothalamiques :
  - craniopharyngiomes
  - métastases
- sarcoïdose
- histiocytose X (maladie de Hand-Schüller-Christian)
- méningoencéphalite
- grossesse (le diabète insipide de la grossesse s'explique par production de vasopressinases d'origine placentaire qui dégradent l'hormone antidiurétique endogène, mais heureusement pas la desmopressine, ce qui en permet l'utilisation thérapeutique)

Diabètes insipides néphrogéniques

Primitifs :
- héréditaires
- tubulopathie familiale à transmission liée au sexe ou autosomique, avec défaut du récepteur V2 de la vasopressine
- isolés

Secondaires :
- maladies rénales :
  - polykystose rénale
  - ectasie tubulaire précalicielle (maladie de Cacci et Ricci)
  - uropathies malformatives ou obstructives
  - dysglobulinémies
  - amylose
  - tubulopathie liée au syndrome de Gougerot-Sjögren
- désordres métaboliques :
  - hypercalcémies
  - hypokaliémies
- désordres nutritionnels :
  - carence d'apports protéiques
  - régime désodé strict prolongé
- médicaments :
  - lithium
  - déméclocycline
  - amphotéricine B
  - méthoxyflurane

Traitement

On recourt de moins en moins à certaines médications, utiles surtout dans les diabètes insipides partiels, mais non dénuées d'inconvénients propres :

- carbamazépine (Tégrétol®) ;
- diurétiques thiazidiques.

On utilise surtout la desmopressine (Minirin®), analogue structural de l'arginine vasopressine où la L-arginine est remplacée par l'isomère D, ce qui renforce l'action antidiurétique et minimise l'effet vasopresseur. De plus, la médication est d'action prolongée (entre 10 et 18 heures), ce qui permet son utilisation en deux prises quotidiennes.

Quatre présentations sont utilisables :

- en injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses, surtout adaptées au traitement des accidents hémorragiques, chez les sujets comateux ou lors des tests dynamiques. Ampoules de 4 µg. La posologie quotidienne est de 1 à 4 µg, car la médication est dix fois plus active que par voie orale ;
- en instillations nasales : flacons de 2,5 mL. L'insufflation d'une à deux graduations, soit 0,1 à 0,2 mL, apporte 5 à 10 µg ;
- en spray : flacons de 25 mL. Une insufflation apporte 10 µg. Un flacon permet 25 insufflations ;
- par voie orale : comprimés de 0,1 et 0,2 mg. Ordinairement 1 cp à 0,1 mg 3 fois/j est proposé.

Le traitement est par conséquent donné à la posologie plus faible et s'avère moins onéreux par voie nasale. La posologie est bien adaptée lorsqu'elle permet au sujet de passer une nuit complète sans être réveillé par le besoin de boire, et aussi ordinairement de ne pas être contraint de boire nécessairement entre les repas. L'hyponatrémie signe en principe un surdosage thérapeutique.

Qu'envisager en cas de syndrome polyuro-polydipsique ?

Penser :

- d'abord et avant tout au **diabète sucré** : l'hyperglycémie et la glycosurie sont causes de polyurie hypertonique ;
- ensuite à l'**hypercalcémie** et à l'**hypokaliémie** : elles réduisent la sensibilité du tubule rénal à l'action de l'hormone antidiurétique ;
- au diabète insipide central (par carence en ADH) et néphrogénique (par insensibilité du tubule rénal). Ces situations sont rares. La natrémie est souvent un peu accrue le matin. Le syndrome polyuro-polydipsique persiste même en cas de restriction hydrique ;
- souvent à la **potomanie**, habituelle dans l'anorexie mentale, et possible en cas de difficultés psychologiques. Le besoin de boire est surtout présent dans la journée, n'entraîne pas de réveil nocturne. La natrémie du matin est normale. La restriction hydrique, si elle est authentiquement suivie, obtient la réduction de la diurèse et la concentration des urines. L'hypersignal de la posthypophyse persiste en IRM.

Pathologie épiphysaire

Au niveau de l'épiphyse, les calcifications sont habituelles chez l'adulte et n'ont pas de signification pathologique.

Il n'existe aucun indice évident de désordres liés à des hypofonctionnements épiphysaires, même si une prévalence accrue de céphalées, de troubles psychologiques après pinéalectomie a été évoquée. On doit aussi rappeler le rôle de la photothérapie susceptible d'améliorer l'état de l'humeur, tandis que parallèlement se modifient les conditions de sécrétion de mélatonine.

De ce fait, seules sont authentiquement responsables d'événements pathologiques les tumeurs de la région pinéale dont il existe plusieurs variétés (encadré 2.8).

Clinique

Diverses manifestations sont susceptibles de se révéler ou de se constituer lors de l'évolution des tumeurs épiphysaires :

- signes d'hypertension intracrânienne : céphalées, vomissements, hydrocéphalie ;
- troubles oculomoteurs : typiquement syndrome de Parinaud, avec défaut d'élévation du regard et dissociation automatico-volontaire (alors que le sujet est incapable d'élever le regard, il lève les yeux lorsqu'on lui demande de fixer le doigt en abaissant la tête). Parfois nystagmus, mydriase, paralysie oculomotrice ;

Encadré 2.8 Classification des tumeurs épiphysaires

Tumeurs spécifiques : pinéalomes

- Liées à la prolifération des pinéalocytes
- Surtout présentes au cours des trois premières décennies
- De degré 1, 2 ou 3 ou moins différenciées de grade 4 (pinéaloblastomes)

Tumeurs non spécifiques

- Kystes
- Gliomes
- Tumeurs dysembryoplasiques, préférentiellement développées dans le sexe masculin, prédominant chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune :
  - germinomes (liés à la prolifération de cellules germinales ectopiques)
  - tératomes matures ou immatures
  - choriocarcinomes producteurs d'HCG

Pinéalomes ectopiques

- Presque toujours situés sur la ligne médiane depuis le chiasma optique jusqu'au 4e ventricule en fosse postérieure
- Surtout de siège hypothalamique, responsable d'hypopituitarisme antérieur, de diabète insipide, d'hypernatrémie neurogène ou de troubles visuels

- troubles cérébello-vestibulaires liés au développement postérieur de la tumeur ;
- signes neuro-endocriniens :
  - obésité ou maigreur,
  - diabète insipide,
  - hypernatrémie neurogène, sans majoration de la soif, sans syndrome polyuro-polydipsique. Cette situation s'explique par une réadaptation du niveau de l'osmostat déclenchant soif et sécrétion d'hormone antidiurétique,
  - déficit antéhypophysaire dissocié ou complet, avec notamment hypogonadisme et retard pubertaire,
  - surtout puberté précoce, isosexuelle avec notamment chez le garçon développement testiculaire, de la verge, développement pilaire, maturation sexuelle. Dix pour cent des pubertés précoces masculines sont liées à une tumeur pinéale.

Le développement pubertaire s'explique par la production tumorale d'HCG (stimulant les gonades) ou par la levée d'un facteur antigonadotrope produit par l'épiphyse.

Évaluation

L'enquête morphologique est permise par l'IRM : la tumeur est isosignal ou hyposignal en T1, hypersignal en T2, avec prise de contraste du gadolinium dans les zones non calcifiées.

L'HCG est accrue, comme dans les choriocarcinomes, mais parfois aussi au cours des germinomes.

Les taux de mélatonine sont parfois élevés, parfois normaux ou effondrés, sans corrélation avec le type histologique de la tumeur.

Traitement

Il combine la chirurgie, complétée par la radiothérapie, parfois la chimiothérapie antimitotique.

Évolution

Elle est fonction de la nature histologique, de la précocité de la reconnaissance de la tumeur et de sa prise en charge thérapeutique.

Globalement, la maladie est sévère, responsable d'extension locale et de localisation ventriculaire, d'envahissement cérébelleux et médullaire, et parfois de localisations en dehors du système nerveux (envahissement pulmonaire).

Bibliographie

Tumeurs hypophysaires

Bonneville JF, Cattin F, Bonneville F. Imagerie des adénomes hypophysaires. Presse Med 2009 ; 38 : 84–91.

Castinetti F, Brue T. Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. Presse Med 2009 ; 38 : 133–9.

Adénomes à prolactine

Brue T, et al. French Society of endocrinology. Work Group on the Consensus on hyperprolactinemia : expert consensus. Ann Endocrinol 2007 ; 68 : 58–64.

Delemer B. Adénomes à prolactine. Diagnostic et prise en charge. Presse Med 2009 ; 38 : 117–24.

Acromégalie

Chanson P. Acromégalie. Presse Med 2009 ; 38 : 92–102.

Mlemed S, et al. Consensus statement : medical management of acromegaly. Eur J Endocrinol 2005 ; 153 : 737–40.

Adénomes hypophysaires gonadotropes, thyréotropes, silencieux et non fonctionnels

Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. European Thyroid Guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. European Thyrois Journal 2013 ; 3013.

Caron P. Adénomes hypophysaires non fonctionnels et gonadotropes. Presse Med 2009 ; 38 : 103–6.

Caron P. Adénomes hypophysaires à TSH ou adénomes thyréotropes. Presse Med 2009 ; 38 : 107–11.

Pathologie épiphysaire

Chazot G, Claustrat B. Épiphyse. In : Tournaire J, editor. Endocrinologie. Diabète pour le praticien. Éditions SIMEP ; 1994. p. 251–7.

Chapitre 3

Thyroïde

PLAN DU CHAPITRE

Bases anatomiques et fonctionnelles

Étymologiquement, thyroïde signifie « pareille à un bouclier ». Elle est plus communément reconnue par sa forme en papillon. Elle est, de toutes les glandes endocrines, la plus accessible à l'évaluation.

À partir de l'iode, elle assure la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Celles-ci contribuent fondamentalement à la production de chaleur, à la croissance, à l'accélération de l'ensemble des activités tissulaires et des organes.

Thyroïde

La glande thyroïde est d'origine entoblastique, dérivée du tractus gastro-intestinal primitif. Vers la 3e semaine de la vie intra-utérine se constitue un épaississement médian de l'épithélium du plancher du pharynx. Cette ébauche thyroïdienne migre en avant de l'intestin pharyngien, sous forme d'un diverticule médian rapidement bilobé. Malgré tout la glande reste connectée au plancher de l'intestin pharyngien par le canal thyréoglosse. Celui-ci s'oblitère et disparaît vers le 2e mois de la vie intra-utérine, laissant place à deux résidus : l'un proximal, le foramen cæcum à la base du V lingual, l'autre distal constituant la pyramide de Lalouette.

La migration de l'ébauche thyroïdienne jusqu'à la partie basse du cou s'achève vers le 7e mois.

Une petite partie caudale des lobes thyroïdiens est dérivée des 4e et 5e poches entobranchiales (qui donneront aussi les parathyroïdes supérieures). Elle constitue le corps ultimobranchial qui sera colonisé par les cellules C, issues de la crête neurale, productrices de calcitonine.

Au sein de la glande thyroïde, les follicules responsables de l'activité fonctionnelle se constituent progressivement à partir du 3e mois. Jusque-là les besoins en hormones thyroïdiennes indispensables au développement du fœtus, notamment les structures fines cérébrales et cochléo-vestibulaires, sont liés au transfert fœtomaternel des hormones thyroïdiennes. Une régulation de la production hormonale du fœtus à partir de l'hypophyse apparaît vers la 25e semaine. Dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes du fœtus, il faut souligner la forte implication de la désiodase de type 3. D'origine placentaire et fœtale, elle contribue à l'inactivation de T4 en rT3, de T3 en T2. Même si les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour le développement, il importe de préserver le fœtus en situation d'anabolisme de tout effet catabolisant excessif des iodothyronines. L'ontogenèse de la thyroïde, comme le développement de la production hormonale, implique des facteurs de transcription liés à différents gènes :

- *TTF1* impliqué dans le développement de la thyroïde, l'expression de la thyroglobuline, de la thyropéroxydase et du récepteur de TSH. *TTF1* s'exprime dans la thyroïde, mais aussi le poumon, le cerveau. Des altérations de *TTF1* sont responsables d'une hypothyroïdie avec troubles respiratoires par défaut de surfactant et choréoathétose ;
- *TTF2* a une activité analogue. Les mutations de *TTF2* sont responsables du syndrome de Banforth-Lazarus : hypothyroïdie par agénésie, palais ogival, atrésie des choanes, épiglotte bifide, cheveux hérissés ;
- *Pax8* (contribuant à l'expression des gènes de la TPO et de la Tg), et *HEX* (Tg).

D'autres gènes interviennent aussi dans le développement des structures fines du follicule thyroïdien : gène du récepteur de TSH (RTSH), du symporteur de l'iodure (NIS), de la thyroglobuline (Tg), de la thyropéroxydase (TPO), du transporteur d'oxygène (THOX ou DUOX), de la pendrine (PDS).

Anatomiquement, la glande est constituée de deux lobes réunis par un isthme (figure 3.1). Les dimensions de chacun des lobes sont dépendantes du morphotype du sujet, ordinairement proches de 5 à 6 cm de hauteur, de 20 à 25 mm de largeur, 10 à 15 mm d'épaisseur. Le poids de la glande est physiologiquement proche de 20 g. La thyroïde se situe à hauteur des 2e et 3e anneaux trachéaux, auxquels elle est liée par le ligament de Grüber, ce qui explique sa mobilité lors des mouvements de déglutition.

La vascularisation de la glande est dépendante des artères thyroïdiennes supérieure et moyenne (issues de la carotide externe) et de l'artère thyroïdienne inférieure qui est une composante du tronc thyro-bicervico-scapulaire (né de la sous-clavière). Une artère thyroïdienne médiane (dite de Neubauer) naît directement de l'aorte. Les veines sont grossièrement satellites et se drainent en haut vers la jugulaire interne, en bas vers le tronc veineux brachiocéphalique.

Le drainage lymphatique est important à considérer du fait du caractère très lymphophile des épithéliomas papillaires : il s'effectue d'une part dans un compartiment central (ganglions sus- et sous-isthmiques, récurrentiels, médiastinaux supérieurs), d'autre part vers un compartiment latéral (chaîne jugulaire et spinale).

Doivent aussi être considérés les rapports nerveux avec le récurrent (nerf laryngé inférieur issu du nerf vague), qui est

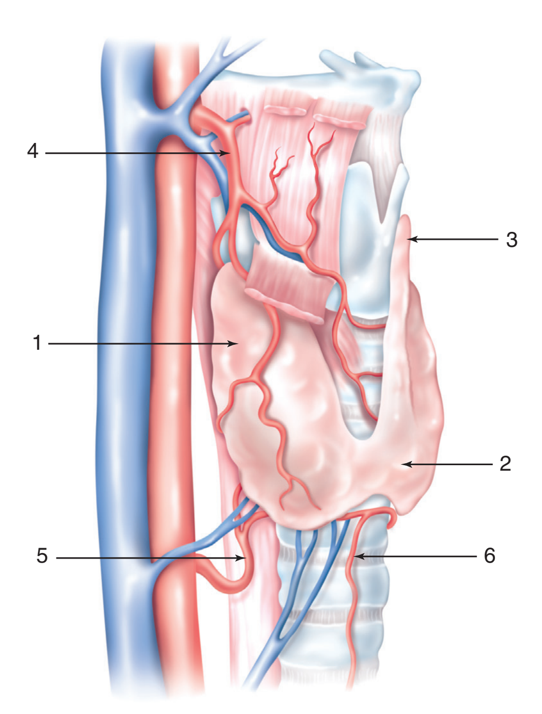


Figure 3.1 Anatomie thyroïdienne et rapports vasculaires.
1. Lobe thyroïdien droit ; 2. Isthme ; 3. Pyramide de Lalouette (lobe médian) ; 4. Artère thyroïdienne supérieure ; 5. Artère thyroïdienne inférieure ; 6. Artère thyroïdienne médiane (de Neubauer).

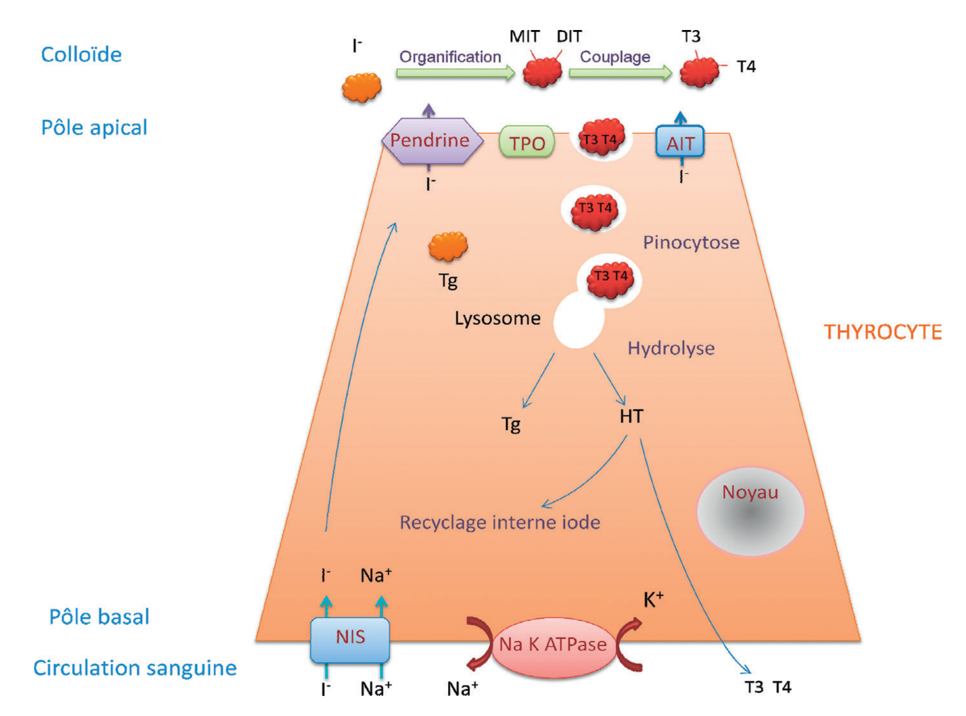


Figure 3.2 Étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono-iodotyrosine, DIT : di-iodotyrosine, HT : hormones thyroïdiennes.

purement cervical du côté droit, contournant l'artère sous-clavière, cervical et thoracique à gauche, puisque sa boucle s'effectue sous la crosse de l'aorte. Il contribue à la mobilité de l'hémi-larynx, aussi à la sensibilité de la paroi pharyngée postérieure et à l'ouverture de la bouche de Killian correspondant à l'orifice supérieur de l'œsophage. On ne peut négliger le nerf laryngé supérieur, également issu du nerf vague, qui intervient à la phonation, notamment dans les sons aigus.

Comptent enfin au plus haut point les rapports entre la glande thyroïde et les parathyroïdes, en principe au nombre de quatre, mais surnuméraires dans 10 % des cas. Elles sont ordinairement plaquées contre les pôles supérieurs et inférieurs des lobes, mais se situent parfois plus en arrière en rétro-œsophagien, ou logées dans le thymus, ou plongeant dans le médiastin.

Histologiquement, la glande thyroïde est constituée de follicules (figure 3.2), une assise unicellulaire de thyréocytes ou cellules vésiculaires, siège du captage de l'iode et de la synthèse hormonale, entoure la colloïde où sont stockées les hormones thyroïdiennes (figure 3.3). Les vésicules au repos ont un épithélium bas et une colloïde abondante. À l'inverse, l'hyperactivité folliculaire est marquée par un épaississement de l'épithélium, une raréfaction de la colloïde.

Sous la membrane basale des follicules se situent les cellules C ou parafolliculaires. Elles constituent moins de 1 % du contingent cellulaire de la thyroïde. Elles sont responsables de la production de la calcitonine.

Physiologiquement, les hormones thyroïdiennes sont des iodothyronines. L'iode en est l'élément majeur, constituant 70 % du poids de la molécule. Il s'associe à la thyronine, dérivée de la tyrosine (cet amino-acide est une plaque tournante qui conduit à la formation des hormones thyroïdiennes, des catécholamines, de la mélanine). La thyronine est constituée de deux cycles phénols réunis par un pont diphényléther.

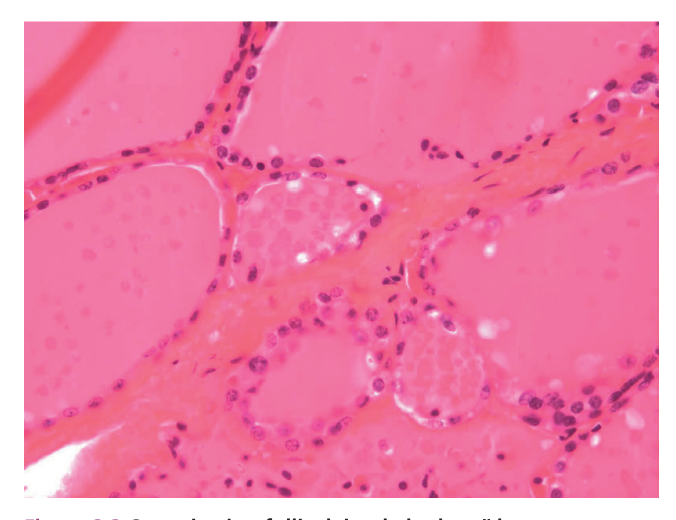


Figure 3.3 Organisation folliculaire de la thyroïde.

L'iode indispensable à la formation des hormones thyroïdiennes constitue aussi un élément important de sa régulation. Apporté par l'alimentation (produits de la mer, lait…), avec des besoins quotidiens estimés à 100–150 µg/j, doublés durant la grossesse et la lactation, il est aussi recyclé à partir de la dégradation des hormones thyroïdiennes et de la protéolyse de la thyroglobuline.

Les différentes étapes de la biosynthèse hormonale sont maintenant bien précisées :

- le captage de l'iode s'effectue activement contre un gradient de concentration (l'iode est 20 à 40 fois plus abondant au sein de la thyroïde) et électrochimique (la cellule est chargée négativement comme l'est I^-). Il est permis par l'activité du symporteur de l'iode et du sodium (NIS) qui assure le transport intracellulaire actif conjoint de ces deux ions ;

T4 : tétra-iodo-thyronine ou thyroxine

5'désiodase

5 désiodase

T3 : 3, 5, 3′ tri-iodo-thyronine

rT3 : 3, 3′, 5′ tri-iodo-thyronine ou reverse T3 ou T3 inverse

Figure 3.4 Les hormones thyroïdiennes T4 et T3 et leur métabolisation. La thyroxine, produite en totalité par la glande thyroïde, s'active en T3, ou se désactive en rT3, au niveau des tissus périphériques, selon l'activité de la désiodase à laquelle elle est soumise.

- au sein de la cellule vésiculaire, I^- est oxydé (I^+) grâce aux péroxydases (THOX ou DUOX) et alors immédiatement organifié sous forme de mono- et diiodotyrosine. Le couplage oxydatif des iodotyrosines permet la formation des iodothyronines (T4, et en moindre quantité T3).

La thyropéroxydase catalyse ces réactions et constitue l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale. Celle-ci s'effectue au pôle apical de la cellule au contact de la thyroglobuline qui constitue un lieu de synthèse et de réserve des hormones thyroïdiennes (voir figure 3.2).

L'internalisation de la thyroglobuline est permise par pinocytose au sein de vésicules. En leur sein la fusion avec les lysosomes permet la protéolyse de la Tg et la libération des hormones thyroïdiennes qui sont déversées au pôle postéro-basal dans la circulation sanguine.

Dans le sang circulant, les hormones thyroïdiennes sont fixées à des protéines de transport : TBG (*thyroid binding globulin)*, TBPA (ou transthyrétine qui est une préalbumine, composé tétramère de la RBP – *retinol binding protein* –, qui ne lie que la T4), et albumine. Seuls 0,03 % de la T4 et 0,3 % de la T3 sont libres dans le plasma et responsables de l'activité hormonale.

La totalité de la T4 circulante provient d'une sécrétion directe par la thyroïde. En revanche, seuls 20 % de la T3 sont issus de la thyroïde. La majorité de la production de T3 (3-5-3′-triiodothyronine) est issue de la désiodation de T4 au niveau du foie, du rein, du muscle, du cerveau. Cette métabolisation périphérique constitue un processus d'activation, tandis que la T3 peut s'inactiver en rT3 ou T3 inverse (3-3′-5′-triiodothyronine) (figure 3.4).

Dans les cellules de l'ensemble des tissus, les hormones thyroïdiennes pénètrent par l'intermédiaire de transporteurs : OATP1, MCT10 et MCT8 particulièrement impliqué dans la pénétration au niveau des structures neuronales (le déficit en MCT8 lié à l'X est responsable d'un état de débilité profond).

Différentes désiodases interviennent dans la métabolisation hormonale :

- désiodase de type 1, assez ubiquitaire, responsable de l'activation de T4 et T3, inhibée par PTU et amiodarone. Son activité se réduit au cours de l'hypothyroïdie ce qui préserve les concentrations de T3 ;
- désiodase de type 2, présente dans l'hypophyse, le système nerveux central, la graisse brune. Les hormones thyroïdiennes possèdent un effet inhibiteur sur cette 5′-désiodase dont la levée au cours de l'hypothyroïdie permet de préserver relativement l'activité de la T3 au niveau cérébral ;
- désiodase de type 3, enzyme d'inactivation des hormones thyroïdiennes, produite notamment par le placenta et présente chez le fœtus.

Ces désiodases sont des sélénoprotéines (qui intègrent une sélénocystéine).

Dans les cellules les hormones thyroïdiennes exercent leurs effets sur le récepteur spécifique TRα (particulièrement abondant au niveau de l'os), TRβ (notamment présent dans l'hypophyse). Les mutations de ces récepteurs expliquent les états de résistance aux hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes possèdent aussi des actions spécifiques au niveau des mitochondries.

Les hormones thyroïdiennes sont catabolisées par le foie.

L'action des hormones thyroïdiennes s'exerce au niveau de l'ensemble des tissus et organes. Elles contribuent à accroître la consommation d'oxygène et la production de chaleur. Elles accélèrent l'activité cardiaque, cérébrale, intestinale… Elles sont bénéfiques pour la croissance, mais fortes doses à s'avèrent catabolisantes pour l'os et le muscle.

Ces effets génomiques sont lents et progressifs, ce dont rend compte aussi la longue demi-vie circulante des hormones thyroïdiennes dans l'organisme : environ 6 jours pour la T4, 24 heures pour la T3.

Des effets génomiques rapides sont maintenant décrits : métabolisation en 3-idiothyronamine (par désiodation et ouverture du cycle diphénolique), effet membranaire analogue à celui d'un neuromédiateur avec des implications notamment rapides sur la tonicité cardiaque.

La régulation de la production des hormones thyroïdiennes est sous la dépendance du couple hypothalamo-hypophysaire. La TSH ou thyréostimuline est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités α et β dont la production est favorisée par la TRH hypothalamique. Elle possède un effet trophique sur le développement de la thyroïde et un effet stimulant sur la production hormonale (intervenant à toutes les étapes de sa biosynthèse).

Les hormones thyroïdiennes rétrocontrôlent négativement la production de TRH, de TSH, et aussi directement l'activité thyroïdienne.

L'iode constitue aussi un facteur de contrôle de la production hormonale et de la trophicité de la glande thyroïde.

Dosages hormonaux et marqueurs de la fonction thyroïdienne

La **T4 circulante** constitue un excellent reflet de la production thyroïdienne. Ses concentrations sont dépendantes des estrogènes qui accroissent notamment les taux de TBG. C'est pourquoi on évalue plutôt sa forme libre, FT4.

La T3 totale et la T3 libre apparaissent surtout comme des reflets de la production périphérique. Elles constituent un indicateur médiocre de l'activité de la glande elle-même. En particulier, l'abaissement isolé de la T3 (syndrome de basse T3) est une composante habituelle des états de dénutrition, des maladies aiguës et chroniques. Dans ces situations, il est précieux de préserver l'organisme d'un effet catabolique des hormones thyroïdiennes.

En pratique, la **TSH**, exquisément sensible au rétrocontrôle par les hormones thyroïdiennes, constitue le meilleur reflet de la production hormonale (encadré 3.1). Un abaissement, même minime, de la T4 libre restant dans les limites usuelles des valeurs du dosage, entraîne déjà un défreinage de la TSH. À l'inverse, une augmentation mineure des taux de T4 ou T3 libres abaisse isolément la TSH. Ces situations de modifications isolées de TSH caractérisent les dysfonctions thyroïdiennes subcliniques.

Ces raisons rendent compte de la primauté de la TSH dans l'évaluation des dysfonctions thyroïdiennes. Cette règle présuppose cependant d'une part l'intégrité fonctionnelle de l'hypothalamus et de l'hypophyse (la production de TSH est elle-même modifiée dans les hypo- ou les hyperthyroïdies centrales), d'autre part l'état d'équilibre (l'adaptation de la TSH à une modification des concentrations de T4 nécessite plusieurs semaines). Les valeurs usuelles de TSH sont de 0,4 à 4 mU/L. Cependant les valeurs s'accroissent avec l'âge (la limite supérieure est de 7 mU/L à 70 ans, et une valeur de TSH au-delà de 10 mU/L est habituelle chez les centenaires), et en cas d'excès de poids (une augmentation modérée de TSH est habituelle chez l'obèse).

La présence d'**anticorps anti-TPO** (ac. anti-TPO) constitue le meilleur marqueur d'une auto-immunité antithyroïdienne (sa présence est corrélée avec l'abondance de l'infiltrat lymphoplasmocytaire thyroïdien). En cas de négativité et de suspicion de thyropathie auto-immune se justifie alors seulement la recherche des anticorps anti-Tg. Les **anticorps anti-récepteurs de TSH** (ac. anti-RTSH) constituent un marqueur diagnostique et pronostique des maladies de Basedow, et de rares hypothyroïdies par anticorps bloquants (encadré 3.2).

La **thyroglobuline circulante** a une concentration usuellement proche de 20 à 40 ng/mL. Sa valeur est proportionnelle au volume de la glande (1 cm^3 de parenchyme thyroïdien produit environ 2 ng/mL de Tg) et au taux de TSH. En pratique, la mesure de Tg ne se justifie que dans la surveillance des cancers thyroïdiens traités, le dépistage des thyrotoxicoses factices, l'évaluation des hypothyroïdies congénitales (encadré 3.3).

La présence d'**anticorps anti-Tg** minore le taux de Tg.

La **calcitonine** est un marqueur des hyperplasies et des cancers médullaires de la thyroïde. Ils en constituent un indice de dépistage et de surveillance. Mais son augmentation est non spécifique (encadré 3.4).

Les valeurs normales de CT sont inférieures à : 5 ng/mL dans le sexe féminin, 12 ng/mL dans le sexe masculin. La calcitonine constitue un marqueur diagnostique et de surveillance des cancers médullaires de la thyroïde, mais sa valeur est également accrue au cours des hyperplasies des cellules C, dans d'autres tumeurs thyroïdiennes et dans de nombreuses circonstances (voir encadré 3.4).

Encadré 3.1 Indications du dosage de TSH

- Le dosage seul est suffisant pour affirmer l'euthyroïdie en cas de :
  - goitre simple
  - nodule isolé
  - adaptation de la dose de lévothyroxine dans le traitement des hypothyroïdies primitivement thyroïdiennes (au-delà de la 6e semaine)
- Le dosage de TSH permet le dépistage des dysfonctions thyroïdiennes :
  - chez le nouveau-né
  - chez les sujets soumis à l'amiodarone ou au carbonate de lithium, aux cytokines
  - après IRA-thérapie
  - chez les sujets âgés hospitalisés
  - chez les patients porteurs d'anticorps antithyroïdiens
  - avant et pendant la grossesse chez les sujets à risque

Encadré 3.2 Intérêt clinique des dosages d'anticorps antithyroïdiens

- Anti-TPO :
  - hypothyroïdies
  - détection des sujets à risque de dysfonctions
- Anti-Tg :
  - validation du dosage de Tg
  - en l'absence d'anticorps anti-TPO pour la reconnaissance de l'origine auto-immune des hypothyroïdies
- Antirécepteur de TSH :
  - reconnaissance biologique de la maladie de Basedow
  - marqueur de rémission sous traitement antithyroïdien
  - surveillance des orbitopathies basedowiennes
  - surveillance des grossesses chez les basedowiennes ou anciennes basedowiennes
  - détection des hypothyroïdies par anticorps bloquants

Encadré 3.3 Indications des dosages de la thyroglobuline

- Surveillance des cancers thyroïdiens différenciés traités :
  - une valeur indétectable est en faveur de la rémission
  - une valeur accrue signe la récidive ou la métastase
- Dépistage des thyrotoxicoses factices :
  - la prise d'hormone thyroïdienne abaisse les taux de Tg
  - dans toutes les autres causes d'hyperthyroïdie, la Tg est accrue
- Évaluation des hypothyroïdies congénitales : une valeur indétectable est en faveur de l'athyréose

Encadré 3.4 Signification d'une hypercalcitoninémie

1. Causes non tumorales :
   - tabagisme
   - surcharge pondérale
   - insuffisance rénale
   - hypergastrinémie : prise d'IPP ; gastrite atrophique
   - pseudo-hypoparathyroïdie
   - auto-immunité antithyroïdienne
   - perfusion de calcium
2. Tumeurs extrathyroïdiennes : phéochromocytomes, cancers endocrines du pancréas, cancers bronchiques, cancers du sein…
3. Hyperplasie primitive des cellules C
4. Cancers médullaires : une valeur très élevée (> 200 pg/mL) corrélée au volume de la tumeur est en faveur de ce diagnostic

En cas de nodule ou de goitre, l'accroissement du taux de thyroglobuline circulante ne constitue pas un marqueur en faveur du cancer.

La pénétration de l'iode est permise par le captage du sodium et l'action du symporteur de l'iode (NIS). La Na^+/K^+-ATPase contribue à l'entretien du gradient sodique. Le transport de l'iode est assuré jusqu'au pôle apical et vers la colloïde grâce à la pendrine et/ou à un autre transporteur apical de l'iode (AIT). L'oxydation est l'organification de l'iode sont permises par l'action de la thyroopéroxydase (TPO) et d'un système générateur d'oxygène (DUOX ou THOX). Après couplage, les iodotyrosines, les iodothyronines (T3 et T4) sont stockées au sein de la colloïde. L'internalisation de la Tg par pinocytose permet la protéolyse de la Tg et la libération des hormones thyroïdiennes dans le sang circulant au pôle postérobasal.

Ectopies thyroïdiennes

Dans ces circonstances la loge thyroïdienne est vide. Le parenchyme thyroïdien est en situation :
- haute :
  - linguale (foramen cæcum au niveau de la base de langue),
  - sublinguale,
  - préhyoïdienne ;
- basse (rare) : médiastin (en regard de l'aorte ascendante).

Puisque les gènes impliqués dans la migration interfèrent aussi avec l'ontogenèse thyroïdienne et le développement des follicules, les ectopies sont en règle responsables d'hypofonctionnement de la glande.

Goitres simples et nodulaires

On désigne sous le nom de goitre simple les hypertrophies diffuses, normofonctionnelles, non inflammatoires et non cancéreuses de la glande thyroïde. Cette situation exclut par conséquent les états d'hyper- ou d'hypothyroïdie, de thyroïdite et de cancer.

Constitués d'une hyperplasie thyroïdienne initialement homogène, les goitres simples se remanient cependant, au fil des années et des décennies, par l'apparition de formations nodulaires. La majorité de ces nodules sont bénins, d'autres sont à risque de correspondre à des cancers (environ 5 %) ou de devenir hyperfonctionnels (de l'ordre de 10 %). C'est seulement au stade multinodulaire que les goitres deviennent symptomatiques, et qu'apparaissent les complications.

L'évaluation, le pronostic et les attitudes de prise en charge thérapeutique ou de surveillance dépendent par conséquent au plus haut point du stade auquel est vu le patient porteur d'un goitre.

Épidémiologie

Les goitres constituent la plus fréquente des maladies de la thyroïde. Leur prévalence atteignait 23 % des femmes adultes, 3 % des hommes dans l'enquête prospective de la *Wickham Survey* conduite en 1973 en Grande-Bretagne, 16,7 % de la population étudiée en France en 1987 par le Professeur Mornex, 12,4 % des sujets évalués au plan échographique dans l'enquête SU.VI.MAX en 2001. Malgré cette haute prévalence, l'Europe occidentale est un pays de goitre sporadique, car l'endémie goitreuse se définit non pas chez l'adulte mais chez l'enfant d'âge scolaire : moins de 5 % des sujets de cet âge ont une hypertrophie thyroïdienne.

Le goitre simple prédomine largement dans le sexe féminin (cinq femmes pour un homme), et dans certaines familles.

Physiopathologie

Plusieurs facteurs constitutionnels ou liés à l'environnement contribuent à la constitution du goitre (figure 3.5). Les gènes impliqués dans la goitrogenèse sont multiples (thyroglobuline, symporteur de l'iode, pendrine, MNG1…) et leur détection n'a pas d'utilité pratique. Le parenchyme thyroïdien possède des récepteurs pour les

Figure 3.5 **Facteurs pathogéniques des goitres.**

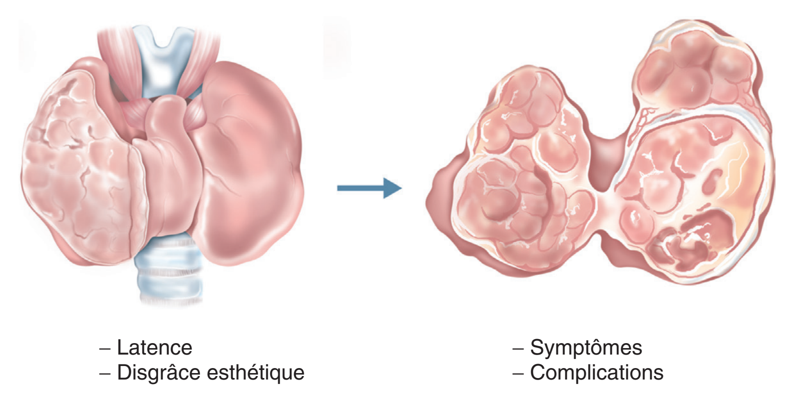


Figure 3.6 Évolution naturelle du goitre simple : aggravation du volume thyroïdien, organisation nodulaire.

œstrogènes, ce qui contribue à la prédominance féminine de la maladie. La parité, la consommation de goitrogènes naturels (chou, manioc séché au soleil), le tabagisme favorisent la goitrogenèse. Le carbonate de lithium, les pommades à la résorcine, certains tuberculostatiques favorisent la constitution des goitres, comme les déperditions protéiques à la faveur de syndromes néphrotiques. On évoque aussi l'intervention de polluants présents dans l'eau, l'air, l'alimentation altérant à des degrés divers la synthèse hormonale.

Mais la liaison la plus forte s'établit avec le déficit iodé. Il est établi que toute l'Europe occidentale fait l'objet d'une carence en iode relative, liée à un apport alimentaire en iode à peine suffisant, reflété en France par une iodurie moyenne proche de 85 μg/L dans l'enquête SU.VI.MAX, et plutôt proche de 135 μg/L actuellement. Cet apport alimentaire est inadapté en cas de grossesse, de lactation et dans les familles à risque de goitre. La sensibilité de la thyroïde à l'effet trophique de la TSH est effectivement majorée en situation de carence iodée, ce qui explique des modifications des facteurs de croissance intrathyroïdiens (iodolactones, iodaldéhyde). Malgré tout, les goitres persistent dans les pays où l'apport iodé est optimal.

Histoire naturelle et évaluation

Les goitres se constituent fréquemment à la période de l'adolescence, s'accentuent et s'organisent progressivement en nodules au fil des années et des décennies (figure 3.6). Les grossesses, les stress de la vie courante contribuent à leur développement.

Au stade initial, l'hypertrophie thyroïdienne diffuse et homogène est cliniquement latente, parfois responsable d'une légère déformation cervicale (figure 3.7). Le parenchyme est souple, régulier. On peut à ce stade vérifier la normalité du taux de la TSH (une valeur basse orienterait plutôt vers la maladie de Basedow, une valeur élevée vers la thyroïdite de Hashimoto). On peut aussi quantifier en échographie le volume thyroïdien (figure 3.8a). La somme de chacun des lobes (hauteur × largeur × épaisseur) est physiologiquement de 10 à 12 mL. On parle de goitre au-delà de 16 mL chez l'adolescent, de 18 mL chez la femme et de 20 mL chez l'homme. La scintigraphie est à ce stade inutile.

Progressivement l'hypertrophie thyroïdienne devient moins régulière, bosselée, se déforme par l'apparition de nodules dont on en précisera les caractéristiques. À ce stade, l'apparition d'une gêne cervicale, par exemple lors de la déglutition, est possible. On évaluera le taux de la TSH, les données échographiques (figure 3.8b), sans négliger la ponction pour étude cytologique des nodules cliniquement ou échographiquement suspects. En scintigraphie au technétium ou à l'iode 123, la fixation apparaît ordinairement hétérogène (figure 3.9) : zones hypocaptantes ou lacunaires, zones hyperfixantes correspondant à des nodules fonctionnels.



Figure 3.7 Goitre cervical déformant la région cervicale antérieure.

C'est au stade de goitre nodulaire que peuvent survenir les complications des goitres :

- hémorragie (hématocèle) ;
- infection (strumite) ;
- hyperthyroïdie : annoncée par la baisse de TSH, puis responsable de signes thyréotoxiques notamment cardiaques ;
- compression des organes de voisinage se marquant par des troubles de la déglutition, une gêne respiratoire, des signes de compression veineuse (turgescence jugulaire, circulation collatérale, érythrose du visage démasquée par la manœuvre de Pemberton : bras levés collés contre les oreilles, figure 3.10). Il faut rechercher le caractère plongeant du goitre : matité préthoracique, radiographie de thorax de face et de profil. La tomodensitométrie (sans injection de produit de contraste) ou l'exploration en

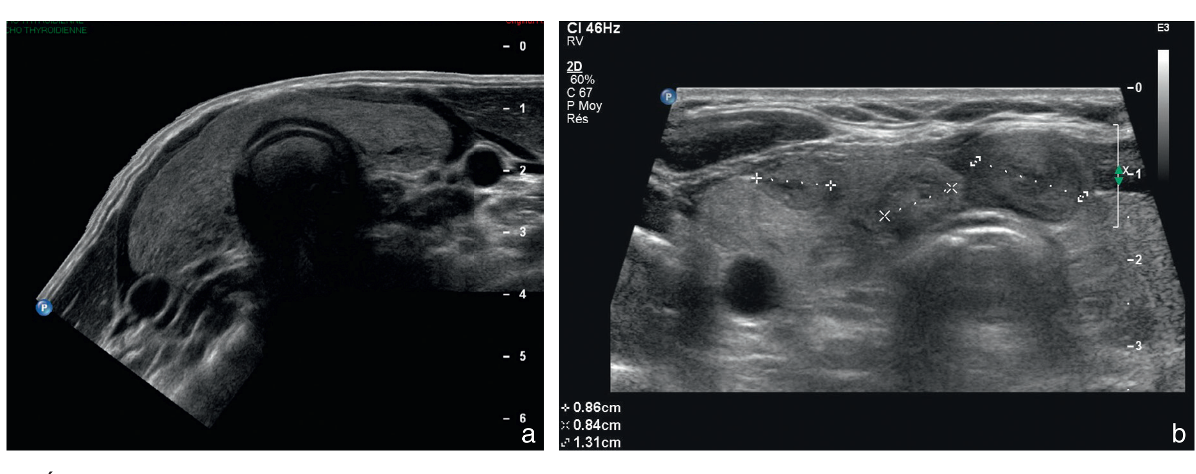


Figure 3.8 **Échographie des goitres. a.** Vue panoramique d'un goitre simple homogène. **b.** En coupe transversale, goitre siège de nodules bénins.

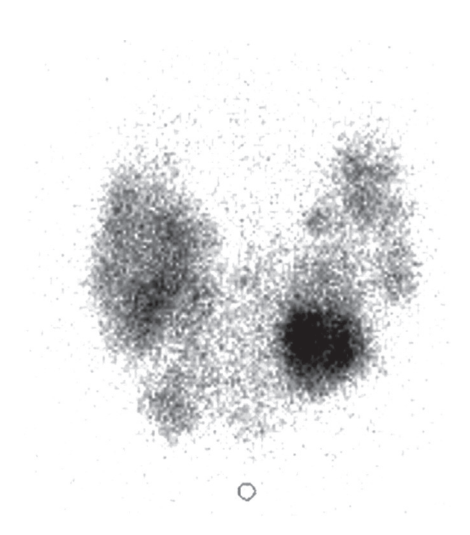


Figure 3.9 **Aspect scintigraphique d'un goitre multinodulaire.**



Figure 3.10 **Manœuvre de Pemberton.**

Source : JL wemeau, les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson, 2010.

résonance magnétique nucléaire sont réservées à l'évaluation préopératoire (figure 3.11) ;

- cancérisation : longtemps latente au stade de tumeur différenciée, puis éventuellement dramatiquement évolutive et compressive, particulièrement en cas de dédifférenciation tumorale chez le sujet âgé.

Prise en charge thérapeutique

Elle est imparfaitement codifiée.

En dépit de la latence clinique des stades initiaux, il existe un assez fort courant pour recommander l'éradication médicamenteuse des petits goitres simples de l'adolescent qui font le lit des goitres multinodulaires de l'adulte. On peut à ce stade obtenir la réduction de l'hypertrophie thyroïdienne par la prise de lévothyroxine (1 à 1,5 µg/kg/j), prescrit jusqu'à normalisation du volume thyroïdien, ordinairement après quelques mois. On peut vérifier sous traitement que la TSH est réduite à une valeur proche de la limite inférieure de la normale (0,3–0,7 mU/L), et n'apparaît pas infranormale afin d'éviter tout inconfort et risque de surdosage thérapeutique. Le traitement peut être repris en cas de nouvelle poussée évolutive et de grossesse, ou maintenu au long cours dans les familles à risque si la normalisation du volume thyroïdien n'a pas été obtenue. L'apport d'iodure (100–200 µg/j), isolément ou en association avec l'hormone thyroïdienne, a également démontré son efficacité.

Les goitres multinodulaires, qui apparaissent euthyroïdiens et non suspects de malignité, présents chez l'adulte ou le sujet âgé, peuvent sans doute être simplement surveillés. À ce stade, les thérapeutiques hormonales se révèlent en effet ordinairement peu efficaces. Elles sont parfois mal tolérées ce qui explique l'apparition de nodules fonctionnels, mal freinables. L'intervention chirurgicale préventive peut également se discuter, en soulignant que celle-ci ne constitue pas un geste absolument anodin, grevé dans les meilleures mains d'un risque d'atteinte récurrentielle ou parathyroïdienne de 0,3 à 0,5 % en tout cas de moins de 1 %. Entre aussi en compte dans le choix des patients l'incertitude sur l'apparence future de la cicatrice.

Il est habituel de recommander l'exérèse chirurgicale consistant en la thyroïdectomie totale, dès que les goitres deviennent symptomatiques (gêne à la déglutition, à la

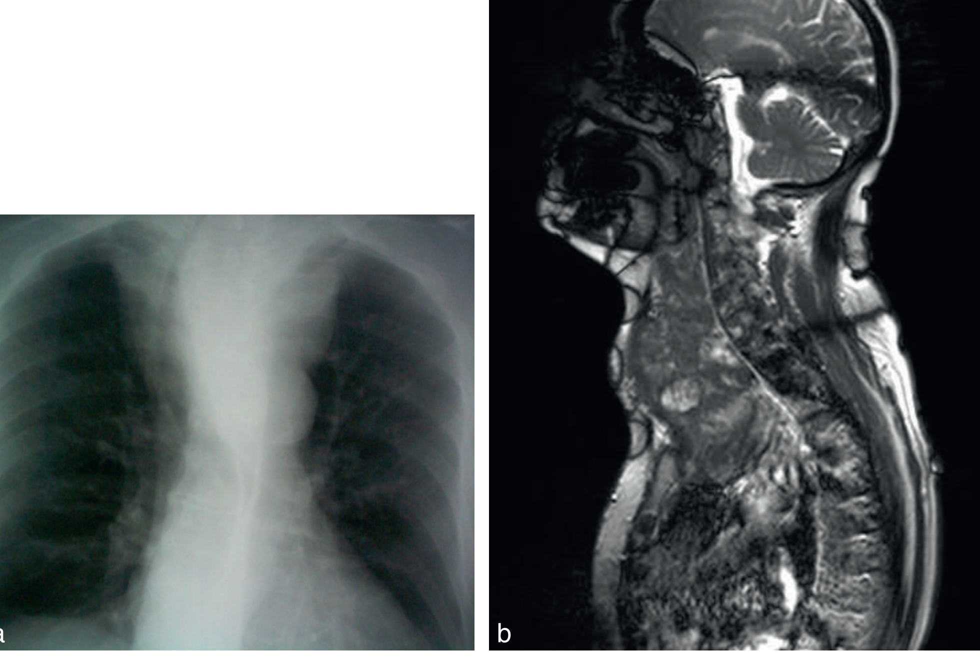


Figure 3.11 Goitre cervical à prolongement endothoracique, encore appelé goitre plongeant. a. Opacité thoracique élargissant le médiastin supérieur. **b.** Caractérisation en IRM de l'hypertrophie thyroïdienne au niveau cervical et de son prolongement dans le médiastin antérosupérieur.

phonation, disgrâce esthétique, circulation collatérale, TSH basse) ou, bien sûr, en cas de formation nodulaire suspecte de malignité. À ce stade évolutif, la balance bénéfices/risques plaide alors authentiquement en faveur de la chirurgie.

Au stade de goitre ancien, négligé, chez les sujets très âgés, lorsque l'état cardiaque ou général conduit à mettre en doute l'innocuité de la chirurgie, l'administration d'une dose thérapeutique d'iode 131 peut s'envisager. L'IRAthérapie est susceptible d'obtenir une réduction rapide du volume du goitre (d'environ 30–40 %), l'atténuation des signes compressifs et l'éradication d'une éventuelle hyperthyroïdie. Des doses thérapeutiques complémentaires sont possibles, si cela apparaît nécessaire. L'iode 131 ne contre-indique pas le recours un jour ou l'autre à la chirurgie.

Les diverses possibilités de prise en charge thérapeutique ou de surveillance sont à présenter au patient, et à discuter au cas par cas (figure 3.12).

Conclusion

Dans les familles à risque de pathologie thyroïdienne et notamment de goitres simples, il est recommandé d'augmenter la charge en iode : consommation des produits de la mer, utilisation d'un sel enrichi en iode, prise de compléments alimentaires supplémentés en iodure (150 µg/j) avant la conception, tout au long de la grossesse et durant la période de lactation.

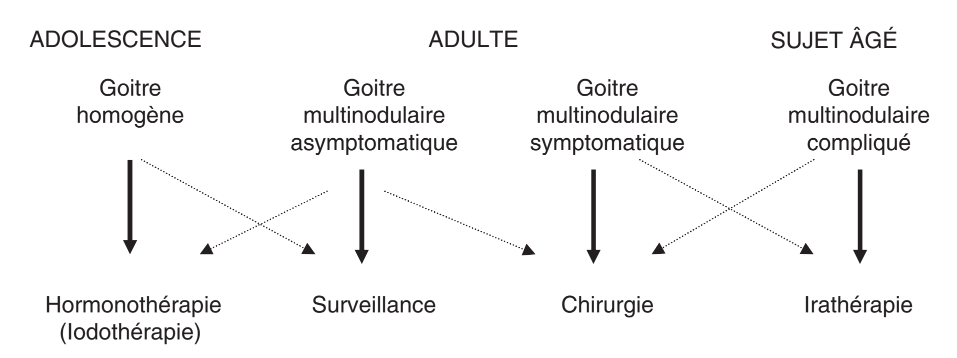


Figure 3.12 Choix thérapeutique ou de surveillance au cours des goitres.

Nodule thyroïdien

Le nodule thyroïdien constitue une hypertrophie localisée de la glande thyroïde (*nodulus* = petit nœud).

La grande majorité des nodules repérés au sein de la glande thyroïde sont et resteront bénins, correspondant à des adénomes, parfois des kystes. Pour la plupart, ils s'inscrivent dans le cadre de dystrophies plurinodulaires du parenchyme thyroïdien, progressivement constituées au fil des années, des décennies. Cependant un petit nombre des nodules cliniquement ou échographiquement repérés, de l'ordre de 5 %, correspondent à des cancers. Il importe de ne pas les négliger si leur taille le justifie, car c'est à ce stade nodulaire que l'exérèse chirurgicale assure les meilleures chances de guérison des cancers de la thyroïde.

Une évaluation clinique, biologique, échographique, éventuellement cytologique permet d'en cerner raisonnablement le diagnostic et le pronostic. Elle est à conduire avec logique et méthode, en référence aux recommandations : rapports de l'Agence nationale d'évaluation (1995), de l'*American Thyroid Association* (2008), et surtout le rapport de la Société française d'endocrinologie (SFE) publié en 2012 à l'usage des médecins spécialistes et généralistes.

Épidémiologie

Les enquêtes autopsiques et échographiques ont montré que la prévalence des nodules atteint 30 à 70 % des populations adultes étudiées. Celle-ci augmente avec l'âge et, dans l'enquête cumulative de Mazzaferi, la prévalence des nodules occultes avoisinait celle de la décennie de la population étudiée : de l'ordre de 20 % à 20 ans, de 70 % à 70 ans. Elle prédomine dans le sexe féminin (risque relatif 1,2 à 4,3), s'accroît avec la parité, la carence iodée et l'irradiation cervicale.

Les nodules cliniquement perçus sont plus rares (3 à 7 % chez l'adulte). La majorité des nodules palpables en apparence solitaire ne sont déjà que l'émergence la plus évidente d'une dystrophie plurinodulaire que repère l'examen échographique. Celle-ci s'affirme avec l'âge. Cependant la régression spontanée de nodules est possible, constatée dans environ un tiers des cas.

Le risque de malignité des nodules est assez diversement apprécié. La proportion de microcancers découverts par l'examen systématique de la thyroïde a été estimée entre 2,5 et 37 % des populations étudiées, ce qui dépend beaucoup des critères histopathologiques. En pratique, le risque qu'un nodule soit malin est proche de 5 %. En dépit de l'opinion parfois formulée, ce risque est indépendant de la taille du nodule qui intervient seulement dans le pronostic du cancer éventuel. La proportion de cancers apparaît identique aussi bien dans les nodules solitaires qu'au sein des goitres plurinodulaires.

Les causes habituelles de nodules thyroïdiens sont résumées dans l'encadré 3.5.

Physiopathologie

La carence en iode, le sexe féminin, les grossesses, toutes les situations qui contribuent au défreinage de la TSH (comme les thyroïdites auto-immunes, les hyperthyroïdies d'origine centrale) favorisent la constitution des nodules thyroïdiens. L'implication de l'IGF-1 (comme chez les acromégales) et celle de l'insuline (la nodulogenèse est plus importante si l'index de masse corporelle s'accroît) apparaissent aussi évidentes. On incrimine aussi l'intervention de facteurs locaux de croissance tissulaire (EGF, VEGF…), de facteurs génétiques (mutations du récepteur de TSH en carence iodée favorisant les nodules toxiques, réarrangement *Ret/PTC-1 ou 3* après irradiation).

Encadré 3.5 Causes habituelles de nodules thyroïdiens

- Nodules bénins :
  - adénomes vésiculaires
  - kystes simples et hémorragiques (hématocèles)
  - thyroïdites aiguës ou subaiguës
- Nodules malins :
  - cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques
  - lymphomes
  - métastase

Stratégies diagnostiques

Dans un certain nombre de situations cliniques, les données de l'interrogatoire, de l'examen orientent d'emblée vers un diagnostic précis, permettant de limiter les évaluations. C'est le cas de l'hématocèle, de la thyroïdite subaiguë à forme nodulaire, du nodule toxique, de certaines formes éloquentes de cancers (figure 3.13).

Plus communément, le nodule est en apparence isolé. C'est le dosage de la TSH qui fournit la meilleure orientation pour le diagnostic et la conduite des explorations :

- si la TSH est diminuée, on est d'abord orienté vers un nodule fonctionnel, producteur d'hormone thyroïdienne. Confirmation en est fournie par la scintigraphie qui révèle alors une fixation élective de l'isotope au niveau du nodule palpé, partiellement extinctive vis-à-vis du reste du parenchyme. Des aspects assez spécifiques de cette situation peuvent aussi être caractérisés par l'évaluation en échographie Doppler couleur de la thyroïde;
- une valeur de TSH augmentée suggère une situation de thyroïdite lymphocytaire. La confirmation est fournie par la détection de titres accrus d'anticorps antithyropéroxydase (et seulement en cas de négativité par la recherche des anticorps antithyroglobuline). Préciser la signification du nodule dans ce contexte de thyroïdite auto-immune constitue un des problèmes les plus difficiles de l'endocrinologie :

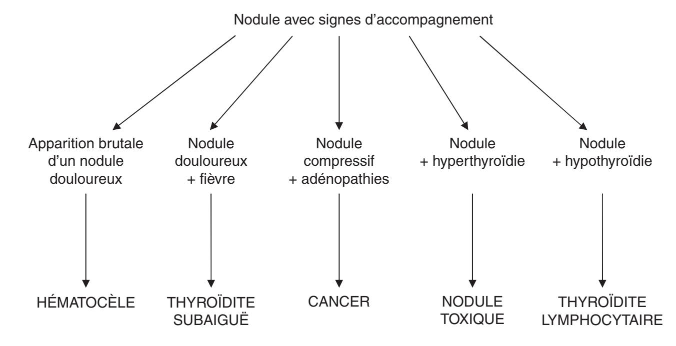


Figure 3.13 Évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens (d'après ANDEM, 1995).

c'est parfois un nodule « vicariant » correspondant à une portion de parenchyme thyroïdien préservé par la thyroïdite dont l'hypertrophie est favorisée par l'accroissement de la TSH ; confirmation en est donnée en scintigraphie par la fixation élective du technétium ou de l'iode 123 au sein du nodule, dont la régression sera obtenue par l'hormonothérapie thyroïdienne. Mais dans ce contexte, l'hypertrophie nodulaire peut correspondre à un foyer de thyroïdite, à un épithélioma associé (3–4 % des cas), sinon un lymphome débutant. Toutes ces formations sont hypo-échogènes en ultrasonographie, hypofixantes en scintigraphie et susceptibles de révéler en cytologie des atypies parfois déterminantes, parfois ambiguës ou trompeuses. L'indication d'un traitement corticoïde d'épreuve, la chirurgie sont à discuter, en sachant que les risques récurrentiels et parathyroïdiens sont majorés en cas de thyroïdite ;
- le problème est purement d'ordre tumoral et non fonctionnel lorsque la TSH est normale, ce qui est la situation la plus habituelle.

La tumeur nodulaire est-elle bénigne ou maligne ?

Les caractéristiques cliniques du nodule sont importantes à prendre en considération (encadré 3.6). On prendra avec beaucoup plus de prudence les formations apparues chez le sujet jeune (avant 15 ans) ou âgé, ou antérieurement irradié, les nodules durs, irréguliers, évolutifs. La taille n'est pas un argument en faveur de la malignité, mais intervient seulement sur le pronostic d'un éventuel cancer.

L'échographie thyroïdienne apporte les meilleures précisions morphologiques sur les caractéristiques du nodule et du reste du parenchyme (encadré 3.7). Ce sont les nodules hypo-échogènes, hypervasculaires, strictement isolés qui sont les plus suspects. La présence de microcalcifications permet même parfois d'avancer leur nature épithéliomateuse papillaire. À l'inverse, le caractère hyperéchogène, bien limité par un halo vasculaire périphérique complet, la multiplicité des lésions constituent plutôt des arguments rassurants, toutefois sans aucune spécificité ou certitude. L'examen est maintenant couplé avec l'élastométrie qui apprécie la dureté du nodule.

Les nodules cliniquement ou échographiquement suspects doivent bénéficier de la ponction pour étude cytologique, dont les indications sont précisées dans l'encadré 3.8. La cytologie peut apporter des arguments en faveur de la malignité (abondance et organisation des cellules, particularités cytonucléaires), ou même d'un épithélioma papillaire (inclusions nucléaires). Les résultats sont désormais présentés en six catégories, auxquelles s'attache un pronostic (encadré 3.9). Un problème irritant est constitué par celui des prélèvements non satisfaisants qui peuvent persister, même après répétition des prélèvements par un ponctionneur aguerri. Une autre limitation est celui des réponses indéterminées (stades 3, 4 et 5 de Bethesda) ; elles constituent environ 15 à 40 % des réponses et conduisent souvent à l'intervention chirurgicale, même si une minorité des nodules concernés correspondent à des cancers. D'autres techniques immunocytochimiques ou en biologie moléculaire (détermination du gène *BRaf*, expression de gènes de susceptibilité, étude du transcriptome) sont en cours de développement dans les structures spécialisées.

Encadré 3.6 **Marqueurs cliniques du risque de cancer en présence d'un nodule thyroïdien**

- Âge < 16 ans ou > 65 ans
- Sexe masculin
- Hérédité de carcinome papillaire (plus de deux sujets dans la famille), d'épithélioma médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2
- Coïncidence de maladie de Cowden, de polyadénomatose colique familiale isolée ou dans le cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney, de maladie de von Recklinghausen
- Antécédent d'irradiation cervicale
- Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif
- Nodule dur, irrégulier ou fixé
- Paralysie récurrentielle
- Adénopathie proximale

Encadré 3.7 **Signes échographiques faisant suspecter la malignité (recommandations de la SFE)**

- Caractère solide et hypo-échogène du nodule
- Limites floues et festonnées
- Effraction capsulaire
- Envahissement des structures adjacentes
- Disparition de la mobilité lors de la déglutition
- Diamètre antéropostérieur (AP) > diamètre transverse (T)
- Microcalcifications
- Macrocalcifications périphériques
- Vascularisation de type IV (hypervascularisation nodulaire exclusive ou prédominante)
- Index de résistance vasculaire (RV) > 0,8
- Index de dureté élevé en élastographie
- Adénopathie(s) dans les territoires de drainage

Encadré 3.8 **Indications de la ponction pour étude cytologique lors de l'évaluation échographique (recommandations de la SFE)**

- Nodule solide supracentimétrique
- Nodule mixte à composante kystique
- Nodule infracentimétrique échographiquement suspect : recherche d'un cancer thyroïdien en raison d'adénopathies cervicales ou à l'occasion de métastases d'origine indéterminée

Encadré 3.9 **Examen cytologique : présentation des résultats (consensus de Bethesda et recommandations de la SFE)**

- Prélèvement non satisfaisant (3–20 % des cas = non contributif)
- Bénin (risque de cancer < 3 % des cas)
- Lésion vésiculaire de signification indéterminée (risque de cancer = 5–15 % des cas)
- Tumeur vésiculaire ou oncocytaire (risque de cancer = 20–30 %)
- Lésion suspecte de malignité (risque de cancer = 50–75 %)
- Malin (risque de cancer > 97 %)

Autres investigations ?

En l'absence d'anomalie du taux de TSH, la scintigraphie thyroïdienne n'a plus d'indication de première intention dans l'évaluation des nodules de la thyroïde. Elle est parfois proposée dans un second temps, notamment en cas de cytologie indéterminée (3 à 20 % des cas) ou de contre-indication à la ponction (traitement anticoagulant, altérations des fonctions de l'hémostase). La fixation du technétium, l'absence de fixation du thallium ou du MIBI (marqueurs de la cellularité des nodules) constituent plutôt des arguments rassurants.

On tend à généraliser le dosage de la calcitonine pour tout nodule palpable : une valeur très élevée (> 200 pg/mL), corrélée avec le volume du nodule, est très suggestive d'un cancer médullaire. Si la valeur est normale, il n'y a pas lieu de répéter cette détermination lors de la surveillance des nodules non opérés. Des valeurs modestes (10–40 ng/mL) sont compatibles avec un cancer médullaire de petite taille, mais aussi une hyperplasie des cellules C, une autre tumeur ou d'autres causes (voir chapitre 1) ; ordinairement, une simple surveillance de la valeur basale est proposée, et on accordera une valeur diagnostique particulière à la progression de son taux.

On rappelle l'absence de valeur de la mesure de la thyroglobuline dont l'accroissement n'est nullement en faveur de la malignité du nodule (une seule exception : dans un contexte de néoplasie diffuse, la caractérisation d'un taux de Tg au-delà de 1500 ng/mL est compatible avec un cancer thyroïdien métastatique, un taux normal écarte cette hypothèse).

Stratégies thérapeutiques

L'enquête réalisée parvient parfois à une quasi-certitude, plus souvent à une vraisemblance de bénignité ou de malignité. On comprend dès lors les difficultés de fixer les attitudes thérapeutiques, fonction des habitudes des thérapeutes, de la psychologie du médecin ou du patient. Autant qu'il est possible, la présentation objective des résultats des explorations, des possibilités de prise en charge thérapeutique ou de surveillance, de leurs conséquences constitue une exigence.

Chirurgie

Elle est considérée comme indispensable pour tous les nodules apparaissant cliniquement, échographiquement et/ou cytologiquement suspects. On la recommande aussi si le taux de la calcitonine est franchement accru, corrélé avec la taille du nodule. Mais ses indications peuvent être plus larges lorsque le volume du nodule, une disgrâce esthétique, un état d'inquiétude, une mauvaise adhésion à la surveillance le rendent souhaitable.

La traditionnelle lobectomie–isthmectomie, même couplée à l'étude histopathologique extemporanée, apparaît comme un procédé de moins en moins séduisant : inadaptée si en définitive la fonction nodulaire apparaît cancéreuse, ou grevée d'un taux élevé de récidive controlatérale en cas de formation bénigne. Compte tenu des progrès de la chirurgie endocrinienne, s'élargissent les indications de la thyroïdectomie totale de principe dès que le caractère suspect du nodule, la présence d'une dystrophie plurinodulaire du parenchyme, voire le jeune âge du sujet le justifient. On signale le développement de la chirurgie robo-assistée par voie axillaire qui ne crée pas de cicatrice cervicale.

En l'absence d'élément suspect, il est possible de retarder l'heure de la chirurgie le temps que mûrisse le diagnostic de la formation nodulaire, que se constitue une dystrophie plus diffuse du parenchyme thyroïdien. Un retard raisonnable à la prise en charge thérapeutique d'un cancer thyroïdien différencié nodulaire ne constitue pas un élément aggravant de son pronostic.

Surveillance

Elle s'exerce au plan clinique, échographique, idéalement complétée par une nouvelle évaluation cytologique après 6 mois ou 1 an, ou secondairement lorsque l'évolution morphologique le justifie. Pour éviter une médicalisation excessive, en cas de formation apparemment bénigne, une surveillance progressivement espacée est recommandée : par exemple après 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 5 ans… Pour les formations nodulaires initialement considérées comme bénignes, les enquêtes réalisées dans des centres spécialisés ont démontré que l'évidence secondaire de malignité est possible mais rare (de l'ordre de 1 à 2 %).

Traitement hormonal frénateur

Il ne constitue en rien un argument diagnostique. Sous hormonothérapie, la régression du volume d'un nodule correspondant à un cancer thyroïdien différencié est possible. À l'inverse, la progression du nodule ne constitue pas à elle seule un argument en faveur de la malignité (seule est suspecte une progression du plus grand diamètre ou du volume de plus de 10 % en 1 an).

Son efficacité et son innocuité dans les formations nodulaires en apparence bénignes font l'objet d'une discussion. L'enquête prospective menée en France avait montré que par comparaison à un placebo, la prise de lévothyroxine n'entraîne qu'exceptionnellement la disparition des nodules, mais obtient un plus grand nombre de régression et une moindre progression de la dystrophie périnodulaire. En définitive, les méta-analyses des enquêtes mondialement effectuées confirment aussi son efficacité. Si on décide de son introduction, notamment chez le sujet jeune et pour les formations qui n'ont pas démontré de tendance spontanée à la régression, on recommande d'amener la TSH à une valeur proche de la limite inférieure des normes du dosage, pour éviter tout surdosage thérapeutique préjudiciable. Il faut interrompre la prescription si la médication s'avère inefficace ou mal tolérée.

Destruction des nodules bénins

La destruction des nodules bénins par l'alcoolisation, les ultrasons ou le laser font l'objet d'évaluations.

Cas particuliers

Formations kystiques

Les kystes et hématocèles purs peuvent bénéficier de la ponction évacuatrice. En cas de formation mixte, une ponction pour étude cytologique de la portion charnue est indispensable. Certains cystadénocarcinomes papillaires se présentent sous cette forme et sont à suspecter particulièrement lorsque le liquide est hémorragique et se reproduit rapidement après ponction.

Grossesse

L'intervention chirurgicale peut s'envisager au 2e trimestre pour les nodules suspects.

Nodules occultes

Ils sont fortuitement découverts à l'occasion d'une évaluation des flux vasculaires carotidiens, d'un scanner cervical, de la tomographie d'émission de positrons. La très grande majorité de ces formations correspondent au vieillissement physiologique de la thyroïde ; un petit nombre, sans doute de l'ordre de 5 %, est lié à des microcancers papillaires qui ne détermineront aucune morbidité.

Néanmoins il faut prendre avec prudence les nodules occultes dans certaines circonstances : antécédents d'irradiation cervicale, hérédité de cancer thyroïdien médullaire, voire papillaire, nodule échographiquement suspect. Il est recommandé de réserver la ponction pour étude cytologique aux nodules hypoéchogènes, de plus de 8 à 10 mm de diamètre (figure 3.14).

Conclusion

Un nodule thyroïdien ne constitue par une urgence diagnostique. La très grande majorité des nodules cliniquement ou échographiquement repérés sont et resteront bénins et peuvent bénéficier de la surveillance. Le principe de bénignité est à remettre en question lorsque soit les données cliniques, soit les données échographiques, soit les résultats de l'analyse cytologique, soit enfin les caractéristiques évolutives ne sont pas rassurants.

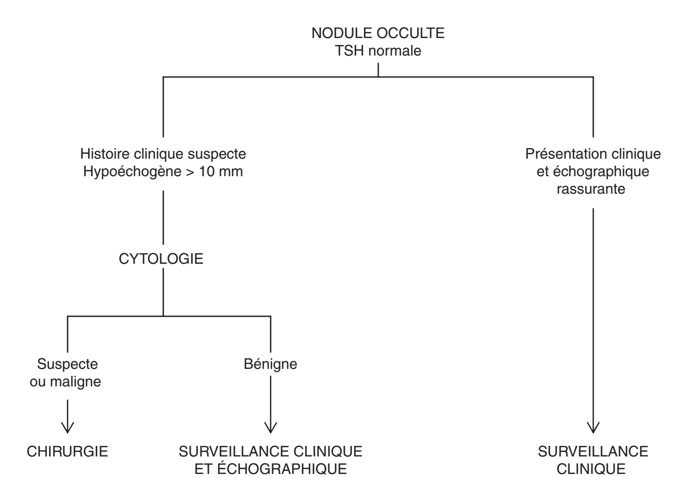


Figure 3.14 Prise en charge des nodules thyroïdiens occultes.

Cancers de la thyroïde

Les cancers de la thyroïde sont considérés comme des situations rares et de bon pronostic. L'incidence est estimée à 8 000 nouveaux cas annuels, en constante augmentation, sans modification du nombre de décès proche de 400 par an.

La majorité est développée aux dépens de l'épithélium vésiculaire : carcinomes bien différenciés papillaires et vésiculaires, carcinomes peu différenciés et anaplasiques. Les cancers médullaires développés à partir des cellules C représentent environ 5 à 8 % des tumeurs thyroïdiennes. Les autres tumeurs malignes (lymphomes, métastases intrathyroïdiennes) sont beaucoup plus rares.

Plus de 80 % des malades atteints de cancers thyroïdiens développent des variétés histologiques bien différenciées d'évolution lente que la chirurgie guérit. Une minorité présente des formes plus sévères, compliquées de récidives locorégionales ou de métastases.

La prise en charge des patients atteints de cancers thyroïdiens fait appel à des compétences multiples (chirurgien, radiologue, médecin nucléaire, endocrinologue…). Le médecin généraliste est particulièrement impliqué dans leur reconnaissance et participe à leur surveillance.

Épidémiologie et pathogénie

L'incidence des cancers thyroïdiens a augmenté au cours des deux dernières décennies. Cette situation est constatée partout dans le monde. Elle s'explique par une meilleure détection échographique et histopathologique des formes infracliniques. Les cancers sont trois fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme, ce dont rend compte la présence de récepteurs aux œstrogènes au niveau des cellules tumorales.

Un facteur de risque est l'exposition aux rayons ionisants, notamment chez l'enfant. L'augmentation du risque de cancer existe pour une irradiation de la région cervicale supérieure à 100 mGy, surtout avant l'âge de 15 ans. En témoigne aussi l'épidémie des cancers thyroïdiens radio-induits de type papillaire constatés chez les enfants et adolescents dans les régions qui ont été exposées significativement à l'occasion de l'explosion d'un réacteur de la centrale de Tchernobyl en 1986 (environ 4 000 cas dont 12 décès).

La charge en iode dans l'alimentation influence non pas le nombre de cancers, mais la distribution des variétés histologiques : la carence en iode favorise la survenue de cancers folliculaires, tandis que les cancers papillaires sont plus fréquents dans les régions à régime alimentaire richement iodé.

En interaction avec d'autres événements oncogéniques, des facteurs génétiques favorisent la survenue de cancers thyroïdiens. Les gènes candidats sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, les voies de signalisation kinase dépendante, les voies de réparation de l'ADN, le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Des tumeurs thyroïdiennes bénignes et des cancers papillaires sont associés à la polypose adénomateuse familiale (gène *APC*) et à la maladie de Cowden (gène *PTEN*). Des mutations germinales du gène *RET* sont impliquées dans les cancers médullaires familiaux. Environ 5 % des cancers papillaires sont familiaux.

Classification anatomopathologique des cancers thyroïdiens

Elle est présentée dans le tableau 3.1.

Le cancer thyroïdien papillaire constitue plus de 80 % des tumeurs thyroïdiennes. Il prédomine largement chez les

Tableau 3.1 **Tumeurs thyroïdiennes malignes de la thyroïde selon la classification de l'OMS (2004).**

Tumeurs épithéliales	
Carcinome vésiculaire	À invasion minime
	Largement invasif
	À cellules claires
	Oncocytaire
Carcinome papillaire	Microcarcinome papillaire
	À forme vésiculaire
	À cellules hautes
	Sclérosant diffus
	Oncocytaire
Carcinome peu différencié	Insulaire
	Trabéculovésiculaire
Carcinome indifférencié ou anaplasique	
Carcinome médullaire	Sporadique
	Familial
Mixtes, papillovésiculaires et médullaires	
Autres tumeurs épithéliales	
Thymome	
Tératome	
Carcinome épidermoïde	Épidermoïde
	Muco-épidermoïde
Tumeurs non épithéliales	
Lymphomes	
Sarcomes	
Paragangliome	
Métastases intrathyroïdiennes	
Mélanome	
Adénocarcinome	Rénal
	Mammaire
	Pulmonaire

sujets jeunes et débute habituellement avant l'âge de 40 ans. Histologiquement, il est caractérisé par une architecture papillaire et défini par l'aspect des cellules aux noyaux clarifiés, rainurés, siège des chevauchements et d'inclusions (figure 3.15). Parfois, le diagnostic peut être suggéré en amont de l'examen histopathologique devant des présentations échographiques et cytologiques évocatrices : foyers de microcalcifications au sein d'un nodule hypo-échogène mal délimité, adénopathie kystique, anomalies nucléaires caractéristiques dès l'examen cytologique. Le cancer papillaire est d'évolution locale et régionale : volontiers multifocal et bilatéral au sein de la thyroïde et responsable d'un envahissement ganglionnaire cervical, parfois médiastinal dans 30 à 70 % des cas. La présence d'un envahissement ganglionnaire cervical ne modifie pas la survie globale mais accroît le risque de rechute. C'est par voie lymphatique qu'il peut gagner le poumon, à l'origine de métastases souvent diffuses

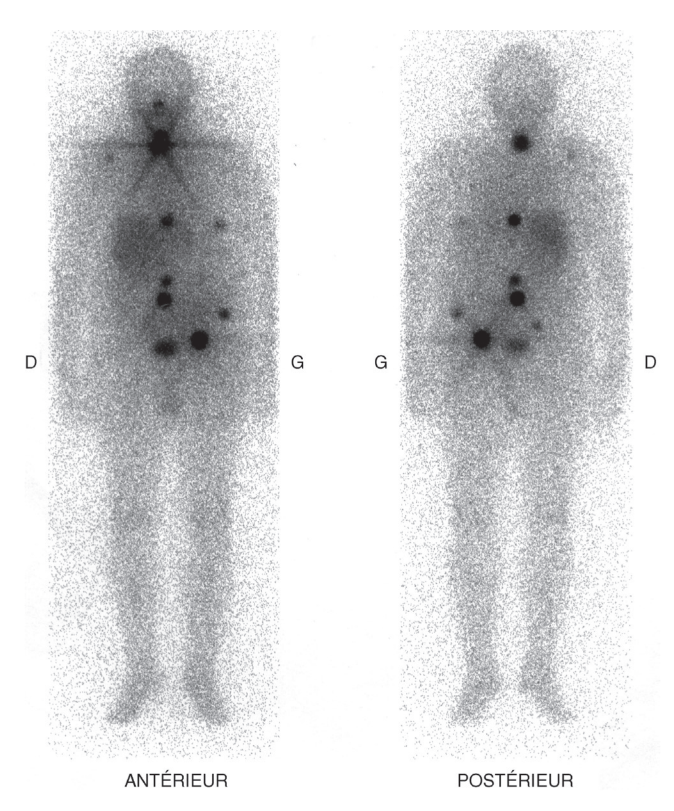


Figure 3.15 **Scintigraphie toto-corporelle après administration de 3,7 MBq d'iode 131 montrant un résidu cervical et des fixations du squelette évocatrices de métastases osseuses.**

et de très petite taille. Les métastases à d'autres organes sont très rares. Le cancer papillaire apparaît globalement de très bon pronostic car d'évolution lente et découvert à un stade précoce. Les formes histologiques de moins bon pronostic sont les cancers papillaires oncocytaires, à cellules hautes, et sclérosants diffus plutôt juvéniles. Le microcancer papillaire a par définition une taille de moins de 1 cm ; il est présent dans 3 à 37 % de sujets examinés en autopsie ; il est donc d'une très grande banalité dans l'immense majorité des cas.

Le cancer vésiculaire (ou folliculaire) constitue 10 à 15 % des cas de cancers thyroïdiens différenciés. La malignité est affirmée par la présence d'invasion de la capsule tumorale et/ou l'existence d'emboles vasculaires ou lymphatiques. Le cancer vésiculaire survient plus tardivement au-delà de 40 ans. Sa diffusion se fait par voie sanguine, à l'origine de métastases pulmonaires, osseuses, cérébrales. Les métastases ganglionnaires sont possibles, mais rares. On distingue le carcinome vésiculaire encapsulé à invasion minime du carcinome vésiculaire franchement invasif de pronostic plus réservé. Le carcinome vésiculaire oncocytaire (encore dénommé à cellules oxyphiles ou à cellules de Hürthle) est souvent de grande taille et, concernant des gens plus âgés, peut récidiver localement et sur le mode ganglionnaire et donner des métastases viscérales ; il est inaccessible au traitement radio-isotopique.

Les cancers peu différenciés représentent 5 à 7 % des carcinomes thyroïdiens. Ils sont reconnus comme une entité pathologique à part entière du fait de leur pronostic intermédiaire entre les formes bien différenciées et indifférenciées. Ce groupe comprend notamment les cancers insulaires et trabéculaires, d'architecture solide, microfolliculaire. Ils

sont responsables d'une fréquence élevée de récidives et de métastases (64 %). La mortalité liée aux cancers thyroïdiens peu différenciés est de 34 %.

Les cancers anaplasiques et les lymphomes thyroïdiens concernent les sujets âgés et sont de pronostic très sévère.

Classification pronostique

Les principaux facteurs de mauvais pronostic des cancers thyroïdiens de souche folliculaire sont :

- l'âge (< 16 ans, > 45 ans) ;
- la taille tumorale (> 4 cm) ;
- l'extension extrathyroïdienne, l'envahissement ganglionnaire massif, la présence de métastases ;
- une histologie défavorable (cancer papillaire à cellules hautes ou sclérosant diffus, cancer vésiculaire largement invasif, cancer peu différencié, cancer oncocytaire) ;
- la fixation du fluorodéoxyglucose (FDG) en tomographie à émission de positons (TEP) ;
- une prise en charge inadaptée.

La classification TNM, établie après l'étude anatomopathologique, définit quatre stades pronostiques tenant compte du seuil de 45 ans (tableau 3.2).

Globalement, comme dans le consensus français de prise en charge des cancers thyroïdiens, trois niveaux de risque sont définis :

- groupe à très faible risque avec tumeur de moins de 1 cm, unifocale, absence de ganglions et de métastases (T1 ≤ 1 cm, N0M0) ;
- groupe à faible risque (T1 > 1 cm à T2 N0 M0) ;
- groupe à haut risque (T3-T4 ou N1 ou M1) et histologies défavorables.

Les groupes à très faible risque et à faible risque représentent 70 à 80 % des cas de cancers thyroïdiens. La survie est quasiment identique à celle de la population générale. La mortalité du fait du cancer thyroïdien à 30 ans est de 1 à 2 %. Le surveillance prolongée est quand même justifiée par la possibilité de rechutes dont on peut obtenir la guérison.

Le groupe à haut risque correspond aux stades III et IV, et aux variants histologiques péjoratifs. Ce groupe représente 20 % des cancers thyroïdiens. Le risque de rechute est de 40 à 60 % et la mortalité spécifique à 10 ans est de 30 à 60 %.

Tableau 3.2 **Classification TNM des cancers thyroïdiens papillaire, folliculaire et médullaire.**

T1	≤ 2 cm intrathyroïdien	
T2	> 2 cm et ≤ 4 cm intrathyroïdien	
T3	> 4 cm ou avec extension extrathyroïdienne minime (muscle sternothyroïdien, tissu mou périthyroïdien)	
T4a	Extension extrathyroïdienne (peau, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent)	
T4b	Extension extrathyroïdienne (aponévrose prévertébrale, vaisseaux médiastinaux, artère carotidienne)	
N1a	Métastase niveau VI (prétrachéaux et paratrachéaux)	
N1b	Autres compartiments (homo- ou controlatéral, bilatéral, médiastin supérieur)	
Nx	Évaluation ganglionnaire insuffisante	
M0	Pas de métastase	
M1	Métastase	
Stade	**âge < 45 ans**	**âge > 45 ans**
I	M0	T1 N0 M0
II	M1	T2 N0 M0
III		T3 N0 M0 ou T1-3 N1a M0
IV		A : T4a ou N1b B : T4b C : M1

*Source : classification TNM de l'*Union for International Cancer Control*, 6e édition.*

Prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés papillaires et folliculaires

Mode de découverte

Chez un sujet consultant pour un nodule solitaire ou un goitre nodulaire, doivent éveiller l'attention :

- cliniquement : nodule solitaire chez un homme, consistance ferme ou indurée, contours irréguliers, caractère douloureux et de croissance rapide du nodule, tuméfaction fixée aux plans profonds, adénopathie(s) homolatérale(s) au nodule, dysphonie par paralysie récurrentielle ;
- échographiquement : nodule hypo-échogène, forme ovalaire, contours flous, vascularisation intranodulaire, microcalcifications, adénopathies homolatérales ;
- cytologiquement : abondance de la cellularité, cellules suspectes ou malignes (stades 4 à 6 de Béthesda).

Couramment des cancers thyroïdiens sont diagnostiqués chez des sujets asymptomatiques : cancers papillaires de petite taille découverts dans la pièce de thyroïdectomie totale pour goitre multinodulaire normo- ou hyperfonctionnel.

Évaluation

L'évaluation préopératoire comporte : les dosages de TSH, calcitonine, calcémie ; l'échographie cervicale complétée par la ponction pour étude cytologique des nodules ou des ganglions suspects ; l'étude de la mobilité des cordes vocales.

Si le cancer paraît invasif, sont précisées l'extension ganglionnaire présumée en échographie, parfois l'invasion viscérale par le scanner cervical, l'endoscopie trachéale ou œsophagienne.

Principes de l'intervention chirurgicale

La chirurgie permet de réséquer la tumeur et les ganglions envahis. Elle contribuera avec l'étude anatomopathologique à l'évaluation pronostique, fonction de la nature de la tumeur et de son envahissement.

En matière de macrocancer thyroïdien, l'intervention recommandée est la thyroïdectomie totale, complétée par le curage ganglionnaire du compartiment central. Le curage est complété en latéral, s'il existe des adénopathies repérées avant ou pendant l'intervention, ou détectées par l'analyse ganglionnaire en extemporané.

Si la thyroïdectomie n'avait pas comporté de geste ganglionnaire, il n'est pas utile de réintervenir de principe, mais seulement lorsque la surveillance le justifie. De même il n'y a pas lieu de totaliser si la thyroïdectomie a été partielle conduisant à la reconnaissance d'un cancer papillaire de moins de 20 mm.

Les complications de la chirurgie thyroïdienne sont l'hypoparathyroïdie et la paralysie récurrentielle dont le risque est de 1 à 5 %, fonction de l'expérience de l'équipe chirurgicale et de l'extension tumorale.

Principes du traitement radio-isotopique

En complément de la thyroïdectomie totale, le traitement radio-métabolique permet d'éradiquer le tissu thyroïdien résiduel normal persistant au niveau de la loge thyroïdienne, de traiter d'éventuels foyers tumoraux micro- ou macroscopiques. Il n'est pas recommandé pour des tumeurs à très faible risque de rechute (notamment pT1 < 1 cm N0 M0).

Ce traitement est administré sous la forme d'une gélule d'iode 131 délivrant une activité de 30 à 100 mCi (soit 1,1 à 3,7 GBq) à ingérer en une fois. La stimulation de la fixation est obtenue, soit par l'arrêt du traitement hormonal assurant un défreinage de la TSH, soit par deux injections intramusculaires à 24 h d'intervalle de TSH recombinante humaine exogène (rhTSH, thyrotropine alfa, Thyrogen®). L'iode 131 émet un rayonnement β qui détruit le tissu avoisinant sur 1 à 2 mm. L'hospitalisation en chambre protégée est nécessaire pendant 3 à 5 jours. Pour ne pas compromettre l'efficacité de l'iode 131, il faut proscrire toute contamination préalable par des agents riches en iode : amiodarone, agents de contraste iodés, antiseptiques iodés…

Une image scintigraphique corps entier permet de visualiser ordinairement une fixation cervicale correspondant au reliquat thyroïdien post-chirurgical. Son éradication par l'isotope permettra désormais un meilleur confort de surveillance clinique, échographique, biologique par la mesure de la thyroglobuline.

Les effets indésirables de la radiothérapie métabolique sont mineurs et ordinairement transitoires : nausées, gonflement sensible des glandes salivaires, modification du goût, rarement xérostomie et, si le reliquat est volumineux, réaction inflammatoire cervicale qui répond à une corticothérapie courte. Une hydratation abondante est conseillée, de même que l'utilisation de laxatifs.

Le traitement radiométabolique est contre-indiqué en cas de grossesse. Les mesures de radioprotection, expliquées au malade, conduisent à éviter en particulier le contact de femmes enceintes ou de très jeunes enfants pendant les premiers jours.

Principes de l'hormonothérapie thyroïdienne

Elle constitue un traitement substitutif qui justifie la destruction du parenchyme thyroïdien. Elle est aussi donnée à posologie frénatrice, en cas de cancer non éradiqué puisque le cancer possède des récepteurs pour la TSH dont il importe d'obtenir l'inhibition.

La lévothyroxine est donnée au décours du traitement chirurgical à la dose de 2–2,5 µg/kg/j pour maintenir un taux de TSH freinée aux alentours de 0,1 et 0,5 mU/L en cas de cancer de bon pronostic, à une valeur proche de 0,1 mU/L dans les situations moins favorables. Lorsqu'au décours du traitement radio-isotopique sont obtenus les critères de rémission, le traitement est donné à posologie substitutive (proche de 1,6–1,7 µg/kg/j) pour maintenir la TSH dans des valeurs normales entre 0,5 et 2,5 mU/L. Il reste donné à posologie frénatrice (TSH proche de 0,1 mU/L) dans les cancers non éradiqués.

Principes de la surveillance

Elle consiste en la surveillance clinique : palpation cervicale minutieuse de la loge de thyroïdectomie, des aires ganglionnaires. Elle apprécie la tolérance de l'hormonothérapie.

Biologiquement sont réévalués après 6 mois puis annuellement les taux de TSH et de Tg (si la présence d'ac. anti-Tg fausse la mesure de la Tg, une valeur pronostique s'attache à l'évolution des taux des ac. Anti-Tg dont on assure la surveillance). Après thyroïdectomie totale et iode 131, la thyroglobuline doit devenir indétectable. Une maladie résiduelle doit être suspectée pour un taux de l'ordre de 1 ng/mL (sa détection est éventuellement favorisée par la stimulation avec la TSH recombinante). Mais on situe au-delà de 5 ou 10 ng/mL le seuil d'intervention thérapeutique. On tient compte de sa tendance évolutive et de la différenciation tumorale pour présumer du site de progression de la maladie et organiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Plus précocement que la mesure de la Tg, l'échographie cervicale est susceptible les rechutes ganglionnaires et les récidives dans le lit de thyroïdectomie. Elle guide la ponction pour étude cytologique et dosage de la thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille de cytoponction.

La surveillance, maintenue à vie, sera progressivement espacée. Elle est à moduler pour chaque malade selon le pronostic. Le schéma de surveillance du consensus français sur la prise en charge des cancers thyroïdiens est précisé (figure 3.16).

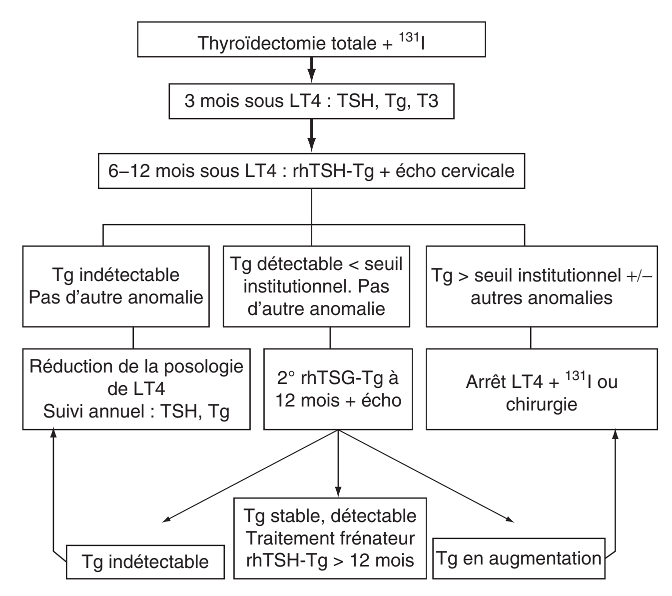


Figure 3.16 Schéma de surveillance proposé dans le cadre du consensus français de prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés (2007).

Principes de la prise en charge thérapeutique des patients non guéris

Celle-ci relève bien entendu d'équipes spécialisées.

L'absence de guérison provient rarement de récidives locales, plutôt de l'envahissement ganglionnaire cervical et de l'extension métastatique (10–15 % des cas). Les métastases sont présentes lors du diagnostic dans la moitié des cas, de siège pulmonaire, osseux, rarement cutané ou cérébral, pratiquement jamais hépatique. Elles sont responsables de la plupart des décès.

L'évaluation de la maladie résiduelle ou récidivante se fonde sur les données cliniques, l'évolution du taux de thyroglobuline, la fixation de l'iode 131 lors des scintigraphies post-thérapeutiques, l'échographie cervicale, le scanner corps entier, l'IRM du squelette et la scintigraphie osseuse. Lorsque la thyroglobuline est élevée en présence d'une tumeur moins bien différenciée ne captant pas ou faiblement l'iode 131, la scintigraphie au TEP-FDG permet la localisation dans 90 à 95 % des cas et offre une appréciation pronostique : l'évolutivité est plus faible en l'absence de fixation (figure 3.17).

La décision de surveiller ou de traiter est prise lors de réunions de concertation pluridisciplinaire qui prennent en compte l'âge, l'état général, les comorbidités, le type de cancer et la différenciation tumorale, la stadification initiale du cancer et son histoire naturelle, la gêne fonctionnelle et la qualité de vie, les sites métastatiques à risque de complications, les moyens disponibles pour surveiller, les compétences thérapeutiques locales (radiologie interventionnelle, chirurgie des métastases…), les essais cliniques accessibles.

Les récidives locorégionales peuvent bénéficier d'une réintervention chirurgicale qui tient compte du risque accru d'hypoparathyroïdie et de lésion récurrentielle. Les métastases pulmonaires, souvent multiples et de petite taille, ne sont guère curables chirurgicalement. En cas de métastase osseuse unique, une intervention chirurgicale curative peut être pratiquée. Les autres indications palliatives de chirurgie osseuse ne sont pas à négliger : réduction tumorale pour optimiser l'effet de l'iode 131, stabilisation vertébrale en prévention ou en traitement de complications neurologiques, chirurgie orthopédique de la hanche, des os longs pour diminuer le risque fracturaire… Certaines métastases cérébrales peuvent relever de l'exérèse chirurgicale.

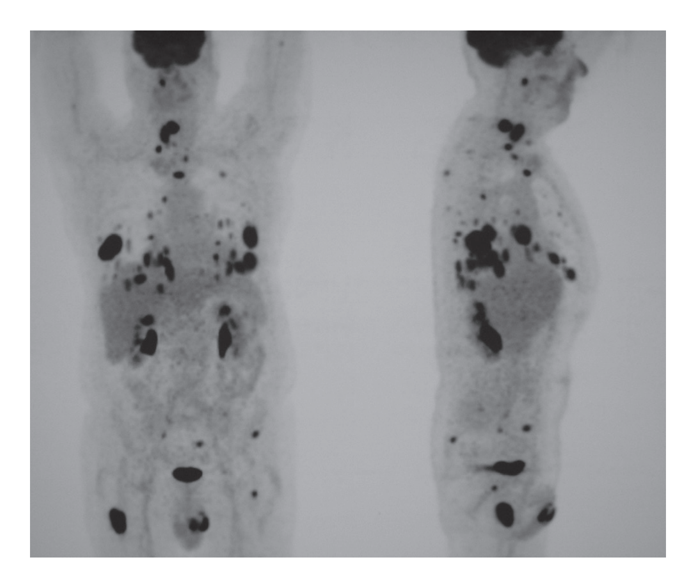


Figure 3.17 Localisations secondaires multiples ganglionnaires, pulmonaires et osseuses de cancer thyroïdien peu différencié, visualisées en scintigraphie au FDG (TEP-scan).

Les métastases pulmonaires répondent au traitement radiométabolique par l'iode 131 dans 30 % des cas, surtout chez les sujets jeunes et en cas de faible volume tumoral. Les métastases osseuses sont également susceptibles de répondre à l'iode radioactif en complément d'éventuels traitements locorégionaux : chirurgie, radiothérapie, embolisation, cimentoplastie…

La radiothérapie externe cervicomédiastinale, osseuse ou cérébrale est utilisable dans un but antalgique ou de contrôle tumoral. Des isotopes tels le strontium (Metastron®) ou le Samarium (Quadramet®) peuvent réduire les douleurs liées aux métastases osseuses.

La chimiothérapie antimitotique est décevante dans les cancers thyroïdiens différenciés folliculaires. En revanche dans les formes évolutives, réfractaires à la chirurgie et à l'iode 131 s'envisagent les thérapies bloquant l'angiogenèse et les voies tyrosine kinase dépendantes : motésanib diphosphate, axitinib, sunitinib, sorafénib (Nexavar®). Elles donnent des réponses objectives dans 30 à 50 % des cas (régression ou stabilisation des formes évolutives). Les toxicités sont variables d'une molécule à l'autre. Les principaux effets indésirables observés ne sont pas négligeables : asthénie, nausées, diarrhée, cholécystite, atteinte hépatique, érythrodermie douloureuse des extrémités avec hyperkératose, élévation tensionnelle, troubles du rythme, allongement du QT, insuffisance cardiaque… Les besoins en hormones thyroïdiennes se majorent. La toxicité médullaire est moindre qu'au cours des chimiothérapies classiques.

Même au prix d'effets indésirables, ces thérapies ciblées ont constitué un avènement thérapeutique sérieux pour les patients métastatiques en échec thérapeutique des traitements traditionnels.

Prise en charge des cancers thyroïdiens médullaires

Les cancers médullaires de la thyroïde (CMT) représentent 5 à 8 % des cancers thyroïdiens. Développés à partir de cellules parafolliculaires (ou cellules C), ils ont la capacité de sécréter la calcitonine qui en constitue un marqueur diagnostique et de surveillance.

Inaccessibles à l'iode 131, non hormono-dépendants, diffusant dans l'organisme par voie sanguine et lymphatique, ils apparaissent globalement doués d'un moins bon pronostic. Le cancer est en effet à terme responsable d'un envahissement ganglionnaire cervicomédiastinale, de métastases osseuses, pulmonaires, hépatiques… La survie globale à 5 ans et à 10 ans est de 83 % et 65 %, dépendant de l'âge et du stade de la maladie au diagnostic : à 10 ans elle est d'environ 90 % en cas de maladie localisée à la région cervicale, de 40 % en situation métastatique.

Les CMT sont familiaux dans environ 25 % des cas, et les enquêtes permettent le repérage génétique des sujets à risque et la prise en charge thérapeutique précoce.

Évaluation du cancer médullaire sporadique

Il constitue plus des deux tiers des formes observées.

Au stade nodulaire, le CMT se présente typiquement comme une tuméfaction localisée à la jonction des tiers supérieur et moyen des lobes thyroïdiens (ce qu'explique la distribution topographique des cellules C). Des adénopathies sont possibles. La coïncidence d'une diarrhée motrice (par accélération du transit intestinal) ou de flushs (accès de vasodilation avec sudations) est très évocatrice mais rare. La tumeur est occasionnellement responsable de productions paranéoplasiques, notamment d'ACTH et de ce fait d'un hypercorticisme.

En échographie, la formation est ordinairement hypoéchogène, parfois d'autres tuméfactions analogues sont présentes au sein du reste de la glande. L'examen peut aussi détecter des adénopathies. La ponction pour étude cytologique est à effectuer au niveau de la tuméfaction : la cytologie reconnaît environ 60 % des CMT. On peut aussi la réaliser au niveau des adénopathies et la compléter par le dosage de la calcitonine dans le liquide de rinçage de l'aiguille.

> Mesurer la calcitonine avant toute intervention pour goitre ou nodule thyroïdien.

La calcitonine sérique est un marqueur biologique sensible du cancer médullaire de la thyroïde, dont le taux est corrélé au volume tumoral. Une augmentation modérée du taux de calcitonine s'observe aussi dans l'hyperplasie bénigne des cellules C, notamment chez les fumeurs ou des thyroïdites auto-immunes. Les autres causes d'hypercalcitoninémie sont l'insuffisance rénale, l'hypergastrinémie, la pseudo-hypoparathyroïdie, une tumeur extrathyroïdienne, notamment neuroendocrine. La valeur diagnostique des taux franchement accrus de la calcitonine et les spécificités de la prise en charge thérapeutique du CMT sont telles que la mesure de la calcitonine est indispensable avant toute intervention pour goitre ou nodule thyroïdien. L'antigène carcino-embryonnaire constitue aussi un marqueur des CMT (et non seulement des tumeurs digestives ou bronchiques).

L'enquête préopératoire comporte la vérification préopératoire de l'ensemble de production hormonale associée, notamment de catécholamines et d'hypercalcémie, le prélèvement pour l'enquête génétique, l'évaluation échographique dédiée des aires ganglionnaires.

> Penser cancer médullaire de la thyroïde, et non seulement cancer digestif ou bronchique, devant toute augmentation insolite de l'ACE.

Évaluation des formes familiales de cancer médullaire

La présentation du CMT est familiale, génétiquement déterminée et transmise sur le mode dominant autosomique dans un peu plus d'un quart des cas. Dans ces situations, l'atteinte thyroïdienne est parfois localisée, plus souvent diffuse, pluricentrique et histologiquement associée à une hyperplasie des cellules C.

Ces formes familiales sont liées à des mutations germinales du proto-oncogène *RET*. Elles ont trois variétés d'expression (tableau 3.3) :

- cancer médullaire thyroïdien familial : le CMT est isolé et apparaît plutôt à l'âge adulte ;
- néoplasie endocrinienne multiple de type 2a (NEM-2a) : association d'un CMT en général dès l'adolescence, d'un phéochromocytome, plus rarement et tardivement d'une hyperparathyroïdie ;
- néoplasie endocrinienne multiple de type 2b (NEM-2b) : association d'un CMT apparaissant dans la petite enfance, d'une neuromatose cutanéo-muqueuse, d'une dysmorphie marfanoïde, parfois d'un phéochromocytome. La sévérité évolutive de la maladie explique sans doute l'absence de révélation d'une hyperparathyroïdie.

Le gène *RET* situé sur le chromosome 10 code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, impliqué dans la croissance et la différenciation cellulaire.

En pratique, on propose aux malades atteints de CMT une analyse génétique à l'occasion d'un prélèvement sanguin. Le séquençage direct des 9 exons d'intérêt, où les principales mutations ont été décrites, est effectué. L'identification d'une anomalie génétique conduit chez le propositus au dépistage annuel du phéochromocytome et de l'hyperparathyroïde primaire. De plus, à l'occasion de consultations spécialisées d'oncogénétique, la recherche de l'anomalie génétique est proposée aux membres de la famille : les sujets sans mutation sont dégagés de toute surveillance spécifique ; chez les sujets mutés à risque de développer la maladie, la thyroïdectomie prophylactique ou précoce et une surveillance biologique annuelle sont envisagées. Les corrélations entre le génotype et le phénotype permettent également d'adapter la surveillance et les propositions thérapeutiques à la sévérité de la mutation caractérisée dans chaque famille.

Prise en charge thérapeutique et surveillance

En cas de NEM-2 avec atteinte lésionnelle thyroïdienne et surrénalienne, la prise en charge chirurgicale du phéochromocytome doit précéder celle de la tumeur thyroïdienne.

L'intervention pour CMT fait appel à un chirurgien très spécialisé. Elle consiste en la thyroïdectomie totale associée à un large curage ganglionnaire en raison de la grande lymphophilie de ce cancer. Le curage intéresse le compartiment central du cou, les aires ganglionnaires homolatérales du côté de la tumeur, voire bilatérales selon le contexte génétique et l'extension ganglionnaire suspectée en pré- ou peropératoire. L'intervention n'est curative qu'avant l'installation d'un envahissement ganglionnaire.

Chez les patients génétiquement prédisposés, la thyroïdectomie préventive est à envisager, ordinairement dès l'âge de 3 ou 5 ans.

La surveillance repose sur la palpation cervicale, l'échographie cervicale, la mesure de la calcitonine tous les 6 mois,

Tableau 3.3 **Phénotypiques associés aux cancers médullaires familiaux par mutation du gène *RET*.**

Phénotypes associés	Fréquence	Pathologies	Pénétrance
NEM-2a ou syndrome de Sipple	60 % des *NEM-2*	Cancer médullaire	> 95 %
		Phéochromocytome	50 %
		Hyperparathyroïdie primaire	20–35 %
NEM-2b ou syndrome de Gorlin	5 % des *NEM-2*	Cancer médullaire	100 %
		Phéochromocytome	50 %
		Dysmorphie, neuromatose	
F-CMT	35 % des *NEM-2*	Cancer médullaire	100 %

éventuellement celle de l'ACE. Un taux de calcitonine indétectable est en faveur de la rémission. En l'absence de maladie résiduelle, la surveillance est progressivement espacée. Une grande attention est accordée au temps de doublement du taux de la calcitonine : le pronostic est plus sévère s'il est inférieur à 6 mois.

L'enquête peut se compléter par le scanner cervico-thoraco-abdominal, la scintigraphie osseuse, l'IRM hépatique et du squelette axial. Une imagerie fonctionnelle (TEP-FDG et TEP-F DOPA) est parfois envisagée.

Les métastases des cancers médullaires sont ganglionnaires, pulmonaires, hépatiques, osseuses, cutanées… Les patients peuvent être affectés de diarrhées, de flushs, de douleurs osseuses invalidantes.

Ces éléments cliniques, biologiques, morphologiques sont à discuter dans le choix de la simple surveillance au cours des formes asymptomatiques peu évolutives. Dans les formes de pronostic plus sévère se justifie l'introduction de thérapeutiques moléculaires ciblées (vandétanib, sunitinib) et des chimiothérapies antimitotiques (streptozotocine, dacarbazine, cyclophosphamide, vincristine).

La chirurgie, l'irradiation des localisations tumorales sont à discuter. Des techniques de radio-immunothérapie (perfusion d'anticorps monoclonaux bispécifiques anti-ACE et anti-DTPA radio-marqués par l'iode 131), le traitement par radiofréquence des métastases hépatiques, pulmonaires ou osseuses, l'embolisation endovasculaire des tumeurs ont été développées.

Prise en charge des cancers thyroïdiens anaplasiques et peu différenciés

Les cancers anaplasiques et peu différenciés sont rares, mais de pronostic très sévère. Ils constituent environ 2 % des cancers de la thyroïde et leur incidence annuelle est de l'ordre deux par million d'habitants. Ils prédominent largement chez les sujets âgés.

La plupart des cancers anaplasiques proviennent de la dédifférenciation d'un cancer thyroïdien papillaire ou vésiculaire méconnu chez des patients porteurs de goitres anciens. Ceux-ci apparaissent soudain dramatiquement évolutifs : accroissement rapide ; douleurs ; signes de compression digestifs, respiratoires ; adénopathies. La tuméfaction, indurée, parfois douloureuse, adhère aux plans musculaires et viscéraux. Des signes inflammatoires et une altération de l'état général sont des signes de gravité. Le diagnostic suggéré par l'étude cytologique est confirmé par la biopsie chirurgicale. L'exploration tomodensitométrique, par le PET-scan, complète l'évaluation.

L'évolution locorégionale et métastatique est extrêmement rapide. Ces cancers très peu différenciés ne produisent pas la thyroglobuline, ne captent pas l'iode radioactif et ne répondent pas au traitement frénateur par l'hormone thyroïdienne. La mortalité à 1 an est de 80 %. La durée de survie moyenne varie de 4 à 9 mois.

La chirurgie thyroïdienne ne peut s'envisager qu'en cas de maladie intrathyroïdienne. Elle apparaît trop délabrante et inefficace au stade d'extension extracapsulaire. Rapidement sont à envisager la radiothérapie (conventionnelle ou hyperfractionnée) et la chimiothérapie (doxorubicine) dont la combinaison améliore les conditions de survie. La corticothérapie est habituelle, la mise en place d'endoprothèses trachéale ou œsophagienne, d'une sonde de gastrostomie est possible.

Tout goitre devenant rapidement évolutif doit amener à consulter en urgence.

Autres tumeurs

Lymphomes

Les lymphomes compliquent 1 % des thyroïdites hypertrophiques de Hashimoto. Il peut s'agir de lymphomes primitifs de la thyroïde ou d'une localisation thyroïdienne d'un lymphome généralisé. Apanage de sujets âgés, ils déterminent une tuméfaction diffuse, affectant l'ensemble de la thyroïde (l'anaplasique est initialement plus localisé), rapidement évolutive, sensible ou douloureuse. Elle est très hypo-échogène et hypervasculaire au sein d'un parenchyme thyroïdien remanié par la thyroïdite. Le diagnostic suggéré par la ponction cytologique doit être confirmé par un prélèvement biopsique qui permet l'étude de la population lymphoïde.

Le traitement dépend des critères histopronostiques du lymphome, de son degré d'extension, de l'état général du patient et fait appel à une chimiothérapie orale ou systémique, une irradiation cervicale. Certains lymphomes localisés ont pu être guéris par la chirurgie.

Métastases thyroïdiennes

Les métastases thyroïdiennes compliquent les cancers du rein, du poumon ou d'autres organes. Ils peuvent parfois bénéficier grandement de la chirurgie d'exérèse.

Hyperthyroïdies

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde. Celui-ci accroît la production hormonale, conduit à un état d'intoxication par les hormones thyroïdiennes (ou thyréotoxicose).

L'hyperthyroïdie affecte 1 à 2 % de la population adulte féminine, mais n'épargne pas l'enfant, le sexe masculin et le sujet âgé. On peut être amené à évoquer cette situation dans une variété très considérable de circonstances, et la confirmation par les dosages hormonaux est aisément obtenue. Compte tenu de l'extrême diversité des causes (on en dénombre plus d'une trentaine) et de la multiplicité des possibilités thérapeutiques, l'affirmation du diagnostic étiologique, le choix du traitement et de sa conduite requièrent idéalement un avis spécialisé.

Quand faut-il évoquer une hyperthyroïdie ?

En pratique, le clinicien est amené à penser à l'hyperthyroïdie en présence de signes thyréotoxiques, d'une hypertrophie thyroïdienne ou de signes oculaires.

Signes cliniques thyréotoxiques

Les signes cliniques de thyréotoxicose constituent l'expression de l'inflation hormonale, conséquence de l'hyperthyroïdie.

Dans les formes typiques, on observe habituellement :

- un amaigrissement rapide avec polyphagie ;
- une asthénie musculaire avec amyotrophie, notamment des ceintures ;
- une thermophobie avec hypersudation, une polydipsie, une élévation thermique discrète. Ces signes de dysrégulation thermique s'expriment éloquemment dans la « main basedowienne » : chaude et moite avec chaleur irradiée, de plus finement trémulante ;
- un éréthisme cardiovasculaire : tachycardie permanente, augmentation de la pression artérielle systolique ;
- une diarrhée ou la disparition d'une constipation ancienne ;
- un tremblement fin, rapide, régulier des extrémités : il apparaît dans l'attitude mains tendues, doigts écartés ;
- une nervosité, une agitation, une fébrilité des gestes et de l'humeur.

Dans les formes frustes, la symptomatologie thyréotoxique est dissociée, réduite à quelques signes diversement associés : tachycardie, petit tremblement, thermophobie, sudations, diarrhée, amaigrissement discret…

Un certain nombre de formes trompeuses n'orientent pas *a priori* vers un emballement de la production thyroïdienne. L'hyperthyroïdie se manifeste alors par des signes :

- paradoxaux : prise de poids souvent avec aménorrhée chez la femme jeune, anorexie chez le sujet âgé ;
- cardiaques : la cardiothyréose constitue la présentation cardiaque de l'hyperthyroïdie. Le patient consulte pour des extrasystoles, des crises de tachycardie paroxystique, un flutter ou une fibrillation auriculaire paroxystique ou permanente, une insuffisance cardiaque ;
- cutanés : prurit ;
- digestifs : diarrhée et amaigrissement ;
- musculaires : myopathie pseudo-paralytique ou pseudo-myasthénique, troubles paresthésiques ou paralytiques ;
- osseux : fractures et tassements vertébraux liés à l'ostéopénie ;
- neuropsychiatriques : modifications du comportement et difficultés scolaires chez l'enfant ; états anxiodépressifs, délirants ou confusionnels ;
- mimant une infection sévère : crise aiguë thyréotoxique avec hyperthermie et déshydratation.

Parfois même ce sont des signes biologiques qui conduisent à évoquer un état thyréotoxique :

- diminution du cholestérol total et LDL ;
- augmentation de l'ostéocalcine sérique et des phosphatases alcalines, liée à l'accroissement du remodelage osseux ;
- augmentation de la γGT et des phosphatases alcalines liées à la rétention hépatique ;
- tendance à l'hypercalcémie ;
- élévation sérique de la ferritine.

Tuméfaction thyroïdienne

La découverte par la palpation cervicale d'un goitre ou d'un nodule localisé conduit de principe à mettre en question l'état fonctionnel thyroïdien et à rechercher cliniquement, biologiquement l'hyperthyroïdie.

Signes oculaires

Enfin c'est l'attention du patient, du médecin, de l'ophtalmologiste, voire de l'opticien qui peut être attirée par des signes d'irritation oculaire, un gonflement des paupières, une protrusion des globes oculaires… Ceux-ci font penser à un désordre thyroïdien.

Comment confirmer l'hyperthyroïdie ?

Le dosage de la TSH sérique est à réaliser en première intention. Dans les formes typiques d'hyperthyroïdie, la concentration de TSH est effondrée, inférieure à 0,01 mU/L. Elle constitue le test le plus sensible et le plus spécifique des dysfonctions primitivement thyroïdiennes.

Malgré tout, le dosage de la TSH méconnaît les hyperthyroïdies centrales (adénome thyréotrope, résistance aux hormones thyroïdiennes), qui se caractérisent par un taux de TSH normal ou légèrement augmenté, inapproprié à des taux accrus des hormones thyroïdiennes circulantes.

De plus, la baisse de la TSH est non spécifique, constatée lors des 1er et 2e trimestres de la grossesse, en raison de l'activité thyréostimulante de l'HCG. Chez les patients hospitalisés, en mauvais état général, soumis aux corticoïdes, aux dopaminergiques, les taux de TSH peuvent être abaissés, indépendamment de toute maladie thyroïdienne.

Encadré 3.10 Hyperthyroïdie subclinique ou fruste

- Biologiquement : TSH basse sans augmentation des formes libres de T4 et de T3. Anomalie à réévaluer à plusieurs reprises car susceptible de disparaître.
- Cliniquement : responsable d'un risque fracturaire accru chez la femme ménopausée et d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (risque de fibrillation auriculaire, d'altération de la contractilité et d'hypertrophie ventriculaire gauche), à l'origine d'une diminution de l'espérance de vie après 60 ans.
- Intérêt d'une thérapeutique si la TSH est en permanence inférieure à 0,1 mU/L, surtout s'il existe des risques cardiaques ou osseux. Avis spécialisé recommandé.

Les dosages des formes libres de T3 et de T4 seront pratiqués en cas d'abaissement de la TSH. Il existe une bonne corrélation entre l'élévation des taux hormonaux et la symptomatologie de l'hyperthyroïdie en particulier chez les sujets jeunes; celle-ci est moins franche chez les sujets âgés. Certaines formes frustes, dites infracliniques, de thyrotoxicose se caractérisent seulement par un abaissement du taux de TSH, alors que les taux d'hormones thyroïdiennes sont normaux (encadré 3.10).

Comment conduire l'enquête étiologique ?

La cause de l'hyperthyroïdie apparaît parfois évidente :

- la présence d'un goitre diffus, nodulaire, d'apparition récente, de signes oculaires œdémateux chez un patient souffrant de thyrotoxicose caractérise à coup sûr la maladie de Basedow;
- en présence d'un nodule palpable et de signes thyréotoxiques, on évoque en premier lieu un nodule toxique;
- une hypertrophie irrégulière et bosselée dans les goitres multinodulaires secondairement toxiques;
- une hyperthyroïdie iatrogène est évoquée chez un malade soumis à l'amiodarone, aux cytokines.

Dans les autres situations, une enquête biologique, parfois scintigraphique et échographique, s'impose :

- les **anticorps antirécepteur de la TSH** (ac. anti-RTSH) sont présents dans 98 % des maladies de Basedow. L'importance du taux initial est assez bien corrélée avec les signes oculaires et le pronostic de l'hyperthyroïdie. Leur recherche est particulièrement indispensable chez les femmes enceintes pour prédire le risque de dysthyroïdie fœtale et néonatale, car ces anticorps traversent la barrière placentaire. Enfin, leur présence à des titres élevés en début et surtout en fin du traitement par antithyroïdiens de synthèse (ATS) constitue un bon facteur prédictif du risque de rechute. Les dosages des anticorps antithyroglobuline et antithyroperoxydase n'ont que peu d'intérêt dans ces situations;
- la **thyroglobuline** circulante (Tg) est accrue dans toutes les variétés d'hyperfonctionnement thyroïdien. Son dosage se révèle donc inutile. Une exception : la détection des états de thyrotoxicose factice par prise d'hormone thyroïdienne dans lesquels la concentration de Tg est basse, ce qui témoigne de la mise au repos du parenchyme thyroïdien;
- la mesure de l'**iodurie**, de l'**iodémie** peut être utilisée pour la détection d'une surcharge iodée actuelle;
- la **scintigraphie thyroïdienne** (à l'iode 123 ou à défaut au technétium) est inutile dans les formes typiques de maladie de Basedow. Elle révélerait une fixation diffuse au sein du parenchyme thyroïdien. Mais elle reste l'examen le plus utile pour déterminer le mécanisme des hyperthyroïdies de diagnostic difficile. Elle est aussi indispensable avant un éventuel traitement radio-isotopique. Sa seule contre-indication demeure la grossesse. Elle est pleinement réalisable au cours des soi-disant allergies à l'iode, les phénomènes allergiques concernant essentiellement les produits radiologiques de contraste iodés;
- l'**échographie-Doppler** de la glande thyroïde n'est pas indispensable et s'avère très opérateur-dépendant. Toutefois, il s'agit d'un examen non invasif, peu coûteux, pouvant apporter rapidement des informations sur :
  - l'étiologie. Dans la maladie de Basedow, le parenchyme est globalement hypo-échogène et hypervasculaire (« thyroïde infernale »). Le nodule toxique se présente comme une formation unique hypo-échogène, vascularisée avec une augmentation du débit dans l'artère thyroïdienne inférieure; il est parfois associé à d'autres formations nodulaires au sein d'une thyroïde dystrophique. Dans les thyroïdites subaiguës, des plages hypo-échogènes mal limitées sont fréquemment observées,
  - l'orientation thérapeutique. Les données échographiques sont précieuses pour distinguer les différentes formes de thyropathies iatrogènes (notamment liées à l'amiodarone) et contribuer rapidement à la thérapeutique la plus adaptée,
  - le pronostic. Une augmentation du flux dans l'artère thyroïdienne inférieure a été constatée chez les patients euthyroïdiens qui traités pour maladie de Basedow récidivent rapidement après arrêt des ATS; par comparaison le flux est normal chez ceux qui ne récidivent pas.

Quelles sont les causes de l'hyperthyroïdie ?

Il est primordial de déterminer la cause de l'hyperthyroïdie, afin de déterminer le choix thérapeutique et le pronostic.

Maladie de Basedow

La maladie de Basedow constitue en France environ la moitié des causes d'hyperthyroïdie. Elle survient à tous les âges, mais volontiers chez la femme jeune, dans un contexte familial de thyropathie. Le goitre, d'apparition récente, est diffus, ferme, indolore, vasculaire, et s'associe fréquemment à une ophtalmopathie (figure 3.18 et encadré 3.11). Une dermopathie (« myxœdème prétibial » figure 3.19), une acropachye ou d'autres maladies auto-immunes (vitiligo, diabète de type 1…) peuvent également être présents.

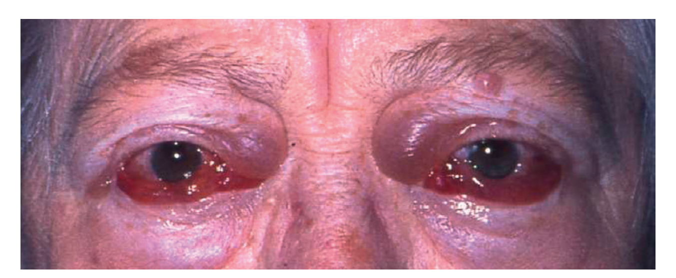


Figure 3.18 Orbitopathie basedowienne œdémateuse avec hyperhémie conjonctivale, chemosis, œdème palpébral supérieur, inférieur et de la caroncule.

Encadré 3.11 Ophtalmopathie basedowienne

- Cliniquement : photophobie, larmoiement, rétraction palpébrale, asynergie oculopalpébrale, œdème palpébral, exophtalmie axile et réductible, chemosis.
- Constitution favorisée par la sévérité des désordres immunologiques (l'atteinte est corrélée avec les titres d'ac. anti-RTSH), par les épisodes de défreinage de la TSH, enfin par le tabagisme.
- Signes de gravité : intensité de l'exophtalmie gênant la fermeture des yeux, apparition d'une diplopie spontanée, à la fatigue ou dans les positions extrêmes du regard, altération de la vision des couleurs. On cote l'évolutivité par un score clinique dit de Mourits (entre 1 et 10).
- Orbitopathie maligne : exophtalmie irréductible et douloureuse, inocclusion palpébrale, atteinte cornéenne, troubles oculomoteurs, compression du nerf optique.
- Coopération ophtalmologique spécialisée nécessaire dans les formes modérées à sévères.
- Imagerie complémentaire : TDM (figure 3.20) ou IRM orbitaire, exploration fonctionnelle visuelle, scintigraphie à l'octréotide marqué (indiqué seulement en cas de doute sur l'évolutivité).
- Traitement :
  - orbitopathie simple : collyres, verres teintés ;
  - orbitopathie sévère : prise en charge en milieu spécialisé, corticothérapie le plus souvent en bolus par voie veineuse durant 3 à 6 mois, anti-CD20, radiothérapie orbitaire rétro-oculaire et chirurgie de décompression à discuter au cas par cas.

La présence d'ac. anti-RTSH constitue un argument solide en faveur de l'origine basedowienne de l'hyperthyroïdie. En échographie, le parenchyme est globalement hypoéchogène et hypervasculaire. L'examen peut aussi détecter au sein du goitre des nodules dont les caractéristiques échographiques mériteront un complément d'évaluation notamment cytologique ou une surveillance. La scintigraphie apparaît utile seulement si un traitement radio-isotopique est envisagé (pour le calcul dosimétrique), ou s'il existe un doute diagnostique.



Figure 3.19 Dermopathie basedowienne : myxœdème prétibial.

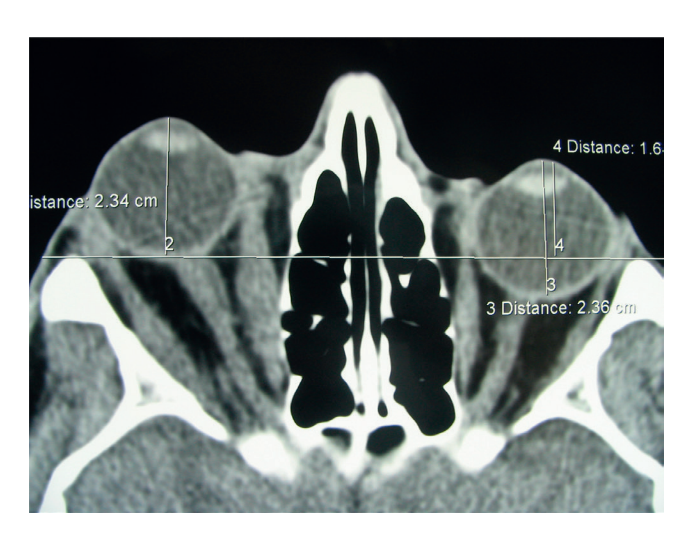


Figure 3.20 Aspect tomodensitométrique d'une orbitopathie liée à la maladie de Basedow. Augmentation de l'épaisseur des muscles oculomoteurs, accroissement asymétrique de la protrusion des globes oculaires.

Nodule toxique

Le diagnostic est évoqué lorsqu'en présence de signes thyréotoxiques, un nodule thyroïdien est perçu cliniquement. Cependant la formation échappe parfois à l'examen clinique du fait de son siège postérieur ou très bas situé, ou du morphotype du sujet. Même si un éclat du regard, une petite rétraction des paupières sont possibles, il n'y a aucun signe oculaire œdémateux.

Les dosages confirment la baisse de TSH et l'hyperhormonie thyroïdienne, et l'absence d'auto-immunité antithyroïdienne. L'élément fondamental du diagnostic est constitué par la scintigraphie thyroïdienne : elle révèle une fixation élective de l'isotope au niveau du nodule palpé, le reste du parenchyme thyroïdien est éteint (figure 3.21). En échographie, les aspects sont souvent très évocateurs :

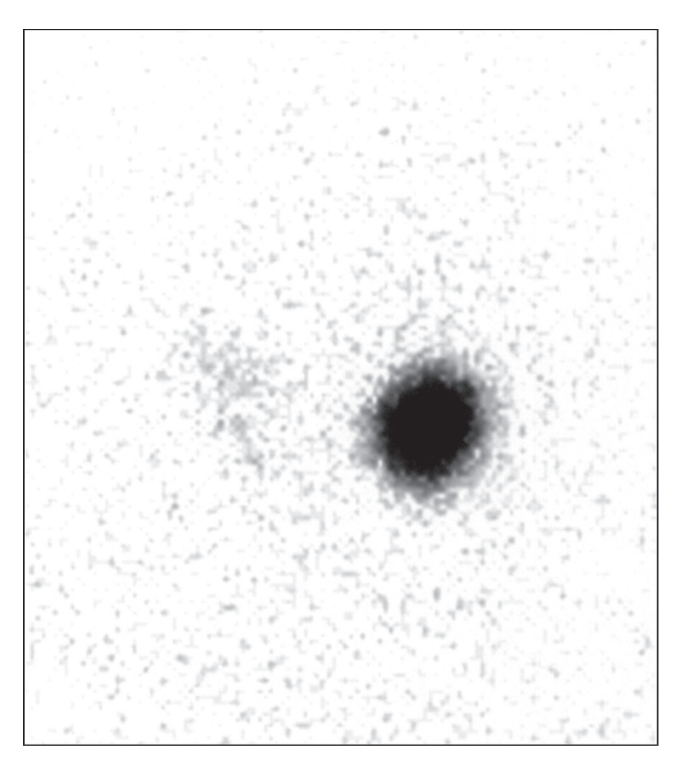


Figure 3.21 Aspect scintigraphique d'un nodule toxique : hyperfonctionnel, extinctif.

formation nodulaire hypo-échogène, hypervasculaire, avec augmentation du débit dans l'artère thyroïdienne inférieure. Le nodule est en principe unique.

Goitres multinodulaires secondairement toxiques

Ils constituent la principale cause d'hyperthyroïdie des sujets âgés, surviennent sur un goitre préexistant dont les nodules s'autonomisent et deviennent hyperfonctionnels. Le goitre est diffus, souvent irrégulier et bosselé, déformé par la présence de formations nodulaires, parfois associé à des signes compressifs. La scintigraphie révèle une hyperfixation en regard de zones nodulaires avec extinction du reste du parenchyme. L'échographie précise le volume du goitre, la structure et l'échogénicité du parenchyme et des nodules. Éventuellement des ponctions à l'aiguille fine sont réalisées pour étude cytologique des nodules morphologiquement suspects.

Goitre basedowifié

Au sens propre, cette situation plus rare désigne un hyperfonctionnement thyroïdien diffus, survenant sur un goitre ancien déjà constitué, du fait de l'apparition d'auto-anticorps antirécepteurs de TSH circulants.

Hyperthyroïdie d'origine iatrogène

Surcharge iodée : ces hyperthyroïdies sont liées à : des prises médicamenteuses iodées (antitussifs, antidiarrhéiques, amiodarone) ; des agents de contraste iodés, antiseptiques iodés ; des préparations alimentaires riches en iode (biscottes aux algues, aileron de requin…). Elles peuvent être transitoires, parfois prolongées et sévères, notamment sous amiodarone (qui détermine des imprégnations iodées prolongées). Dans ces circonstances, on distingue les hyperthyroïdies relevant de l'hyperactivité de formations nodulaires devenues hyperfonctionnelles à la faveur d'une disponibilité accrue en iode (type 1), et les hyperthyroïdies liées à des thyroïdites iodées, dilacérant la structure des vésicules thyroïdiennes et libérant leur contenu (type 2).

Lithium, **interféron** : ils déterminent des hyperthyroïdies dont le mécanisme, immunologique ou toxique, est à préciser.

Hyperthyroïdie liée aux thyroïdites

Thyroïdite subaiguë de De Quervain

Réactionnelle à une infection virale, elle survient brutalement, quelques semaines après un épisode infectieux d'allure grippale. Le syndrome de thyrotoxicose s'associe à de vives douleurs cervicales antérieures, à une dysphagie, tandis que réapparaissent des signes généraux (fièvre, asthénie). Le goitre est ferme et douloureux à la palpation. Sur le plan biologique, IL existe initialement un syndrome inflammatoire majeur. L'échographie révèle une glande thyroïde hypertrophiée, siège de plages hypo-échogènes. La scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m n'est réalisée qu'en cas de doute diagnostique, et révèle typiquement à la phase initiale une cartographie blanche par absence de fixation. L'évolution se fait spontanément vers le retour à l'euthyroïdie puis vers une phase d'hypothyroïdie plus ou moins prolongée et ordinairement vers une récupération fonctionnelle *ad integrum*. Des récidives, voire une hypothyroïdie définitive, sont toutefois possibles.

Thyroïdites silencieuses ou indolores

Ces thyroïdites lymphocytaires subaiguës, de mécanisme auto-immun, surviennent spontanément ou à l'occasion de facteurs déclenchants, essentiellement la période du post-partum. On relève dans ces situations la présence d'anticorps antithyroperoxydase :

- la **thyroïdite silencieuse** est responsable d'une situation de thyrotoxicose spontanément résolutive à fixation basse. Elle passe souvent inaperçue, car la symptomatologie est peu bruyante : phase initiale de thyrotoxicose d'intensité modérée avec petit goitre ferme et indolore, suivie d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et transitoire. L'évolution se fait en règle générale vers le retour à l'euthyroïdie, mais des hypothyroïdies définitives ou des récidives sont possibles ;
- la **thyroïdite du post-partum** se présente comme une thyroïdite indolore typique, avec une phase de thyrotoxicose discrète survenant dans les 4 à 6 semaines suivant l'accouchement. La phase d'hypothyroïdie survient entre le 4e et le 7e mois, nécessite parfois une hormonothérapie thyroïdienne substitutive transitoire. Le retour spontané à l'euthyroïdie est habituel. Mais la situation peut récidiver à chaque grossesse ou évoluer dans 5 à 10 % des cas vers l'hypothyroïdie définitive.

Thyrotoxicose factice

Liée à la prise clandestine d'hormones thyroïdiennes, elle réalise un syndrome thyréotoxique pur, sans goitre ni symptomatologie oculaire. En échographie, la thyroïde est de petites dimensions et hypovasculaire. La thyroglobuline circulante est basse, ce qui distingue cette situation des autres causes d'hyperthyroïdie, et dispense de la réalisation de la scintigraphie (blanche).

Hyperthyroïdie gravidique

Elle se caractérise par des signes thyréotoxiques survenant au 1er trimestre et jusqu'au 4e mois de la grossesse, indépendamment de toute présence d'anticorps antirécepteurs de TSH, mais directement liée à l'action thyréostimulante de l'HCG placentaire. Elle est souvent simplement surveillée et peut justifier un traitement β-bloquant.

Sa variété sévère ou *hyperemesis gravidarum*, débute entre la 6e et la 9e semaine de gestation. Elle se traduit par des vomissements incoercibles, responsables de troubles hydroélectrolytiques avec déshydratation et perte de poids. Elle est favorisée par la gémellarité, peut s'accompagner d'atteinte hépatique. Elle nécessite l'hospitalisation et assez rarement un traitement antithyroïdien, si les mesures symptomatiques (réhydratation en perfusion, β-bloquant) s'avèrent insuffisantes.

Sa variété familiale, persistant tout au long de la grossesse et liée à une hypersensibilité du récepteur de TSH à l'action de l'HCG, est exceptionnelle.

Hyperthyroïdie centrale, liée à la production excessive de TSH

Dans ces situations très rares, le taux de TSH est accru ou paradoxalement normal, coïncidant avec une élévation des titres de T3 et T4 libres. Elles se caractérisent par un goitre diffus en l'absence de signes oculaires et d'anticorps antirécepteurs de la TSH. Elles résultent soit d'un adénome thyréotrope de l'antéhypophyse, ordinairement détecté en IRM, soit d'un état de résistance des tissus et notamment de l'hypophyse à l'action des hormones thyroïdiennes, le plus souvent en raison d'une mutation du gène codant pour leur récepteur β.

Autres causes

- Métastases fonctionnelles diffuses d'un cancer thyroïdien différencié.
- Môles hydatiformes et choriocarcinomes producteurs d'HCG.
- Goitre ovarien toxique.
- Hyperthyroïdie familiale par mutation activatrice du récepteur de TSH, responsable d'un goitre diffus toxique, sans atteinte oculaire, sans signes d'auto-immunité.

Quelles sont les possibilités de prise en charge thérapeutique ?

Il est indispensable d'avoir déterminé l'étiologie de l'hyperthyroïdie avant de débuter une thérapeutique adaptée.

Thérapeutiques symptomatiques

Un traitement symptomatique peut être débuté dans l'attente des résultats de l'enquête étiologique – β-bloquants non cardiosélectifs, de type propranolol (Avlocardyl®) ou bisoprolol (Detensiel®) –, afin de lutter contre les effets périphériques des hormones thyroïdiennes en excès. Si les β-bloquant sont contre-indiqués, on peut utiliser un calcium-bloqueur.

Le repos est recommandé, même si la poursuite de l'activité professionnelle est ordinairement possible. Chez la femme jeune, l'initiation d'une grossesse qui nécessiterait une gestion particulière est à éviter (voir plus loin encadré 3.13).

Thérapeutiques spécifiques

Antithyroïdiens de synthèse (tableau 3.4)

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) disponibles sont d'une part les imidazolines – thiamazole (Thyrozol®) ou plus anciennement son précurseur le carbimazole (Néomercazole®) –, d'autre part les dérivés du thiouracile – benzylthiouracile (Basdène®) et propythiouracile (Propylex®). Ils inhibent la synthèse hormonale par blocage de la thyropéroxydase. De plus les dérivés du thiouracile, à fortes doses, inhibent la conversion périphérique de T4 en T3. Ils n'empêchent pas la libération des hormones déjà synthétisées, et il faut aussi tenir compte de la longue demi-vie de la thyroxine (4 à 6 jours). Leur action est donc progressive, sensible après quelques jours et pleinement efficace après quelques semaines.

Le traitement comporte une phase d'attaque puis une phase d'entretien prolongée pendant une durée totale d'au moins 18 mois. La dose d'attaque (par exemple 10 à 40 mg de thiamazole selon l'intensité de l'hyperthyroïdie) sera maintenue pendant 4 à 6 semaines, jusqu'à réduction de l'hyperhormonémie thyroïdienne. La phase d'entretien peut être envisagée de deux manières. On peut diminuer progressivement la posologie de l'ATS, en adaptation à l'état hormonal. On peut

Tableau 3.4 **Médications antithyroïdiennes.**

Dénomination commune	Nom commercial	Présentation	Posologie habituelle	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Thiamazole	Thyrozol®	Cp à 5, 10 et 20 mg	2,5–40 mg	– Leucopénies, agranulocytose (0,2–0,5 %) – Érythèmes, urticaire – Arthralgies, épigastralgies, hépatites…	– Surveillance de l'hémogramme en début de traitement ou lors de sa reprise (exemple : tous les 10 jours durant 2 mois) – Hémogrammme en urgence en cas de fièvre ou d'angine
Carbimazole	Néomercazole®	Cp à 5 et 20 mg	2,5–60 mg		
Benzylthiouracile	Basdène®	Cp à 25 mg	25–600 mg		
Propylthiouracile	Propylex®	Cp à 50 mg	25–600 mg		

aussi maintenir à la dose d'attaque, et lorsque la réduction de l'hyperthyroïdie est obtenue, associer la prescription de lévothyroxine (Lévothyrox®), d'emblée à posologie substitutive (1,6–1,7 µg/kg/j). Cette dernière option limite les passages en hypothyroïdie, susceptibles d'aggraver le volume du goitre et l'ophtalmopathie basedowienne (encadré 3.12).

Les dosages de T4 libre et de T3 libre seront contrôlés vers la 3e ou 4e semaine et à la fin de la phase d'attaque. La normalisation de la TSH est retardée. Une fois l'euthyroïdie obtenue, la normalité de la TSH pourra être vérifiée tous les 3 ou 4 mois.

Pendant les deux premiers mois de traitement, il est nécessaire de surveiller l'hémogramme tous les 10 jours, car l'apparition d'une neutropénie (< 1200/mm³) conduit à réduire, voire à interrompre le traitement. Toute fièvre ou infection inexpliquée implique l'interruption immédiate du traitement, et la vérification de la NFS. En cas d'agranulocytose (neutrophiles < 300/mm³), le traitement par ATS devra être définitivement abandonné et l'infection traitée. Une leuconeutropénie préexistante, souvent associée à la maladie de Basedow, ne contre-indique pas la mise en route prudente du traitement.

Traitement chirurgical

Il s'agit d'une thérapeutique radicale, capable d'assurer la guérison. En fonction de l'étiologie, on choisira la thyroïdectomie totale ou subtotale, la lobectomie ou l'énucléation.

Elle doit être précédée d'une préparation médicale par ATS pour obtenir l'euthyroïdie. La thyroïdectomie totale est suivie d'une hypothyroïdie définitive, nécessitant une substitution à vie par lévothyroxine. Une altération peropératoire des glandes parathyroïdes ou des nerfs récurrents est possible, mais les hypoparathyroïdies et les paralysies récurrentielles définitives sont rares, lorsque l'intervention est confiée à un chirurgien spécialisé.

Radiothérapie métabolique : traitement par radio-iode (iode 131)

Il s'agit également d'un traitement radical, non agressif. L'administration d'iode 131 par voie buccale a lieu en service de médecine nucléaire, selon un protocole de radioprotection précis. Elle est souvent précédée d'une étude dosimétrique. La grossesse et l'ophtalmopathie basedowienne évolutive en sont les principales contre-indications. Une contraception efficace est nécessaire chez la femme en âge de procréer, pendant et durant les 6 mois suivant le traitement.

Une hypothyroïdie à court ou moyen terme peut survenir, nécessitant une supplémentation par lévothyroxine. Les hypothyroïdies précoces peuvent être transitoires, alors que les hypothyroïdies survenant plus d'un an après l'administration d'iode 131 s'avèrent généralement définitives. Elles sont plus fréquentes en cas de maladie de Basedow.

Encadré 3.12 Comment conduire et surveiller le traitement médical de la maladie de Basedow (schéma *block and replace*) ?

1. **Adopter une dose initiale, adaptée à la sévérité clinique et au degré de l'hyperhormonémie thyroïdienne.** Exemple : thiamazole (Thyrozol®) 10 mg pour une forme discrète, 20 mg pour une forme plus franche, 40 mg pour une forme sévère. Il est important qu'au premier contrôle hormonal, envisagé seulement après 4 semaines, l'hyperthyroïdie soit réduite, ce dont témoignera la valeur normale basse ou basse de la T4 libre. À ce stade, il faut prendre avec prudence l'abaissement persistant de la TSH, explicable par l'état thyréotoxique récent ; il n'y a guère de risque que soit observé un défreinage de sa valeur.
2. Si l'hyperthyroïdie est réduite, **sans modifier la dose de l'antithyroïdien** (dont on est sûr à cette posologie de l'efficacité), associer une **hormonothérapie thyroïdienne d'emblée à posologie substitutive**. Exemple : lévothyroxine (Lévothyrox®) 1,6–1,7 µg/kg/j. **Désormais l'adaptation du traitement se fera seulement sur la dose de lévothyroxine.** Elle est permise par une réévaluation des taux de FT4 (forme libre de la thyroxine) et TSH, puis de TSH seule tous les 2 ou 4 mois lorsque la valeur apparaît à nouveau détectable. Se méfier des interférences médicamenteuses sur l'absorption de l'hormone. Veiller à **ne jamais laisser s'accroître la valeur de TSH**, facteur majeur d'apparition ou d'aggravation de l'atteinte oculaire.
3. L'hémogramme est déterminé avant traitement puis surveillé tous les 10 jours, ou plus rapidement en cas de fièvre ou d'angine. Une leuconeutropénie progressive est une indication à la réduction voire à l'interruption de l'antithyroïdien. Éventuellement son remplacement par un dérivé du thiouracile peut être tenté. En revanche, l'agranulocytose est une contre-indication définitive à l'usage de tout antithyroïdien. La leuconeutropénie initiale ne contre-indique pas l'introduction prudente de l'ATS. En cas de neutropénie modérée, ne pas hésiter à associer initialement ou secondairement le carbonate de lithium (Téralithe® 3 cp/j sous surveillance de la lithémie), qui possède une activité antithyroïdienne et la capacité d'accroître le taux des neutrophiles.
4. Effectuer une détermination initiale du titre des ac anti-RTSH, et **n'en répéter la mesure qu'avant l'éventuelle interruption du traitement**, habituellement 18 ou 24 mois après le début de la prise en charge. Les déterminations intermédiaires sont en pratique inutiles et coûteuses. Leur répétition est recommandée seulement en cas de grossesse, ou lors d'atteinte oculaire invalidante dont la sévérité et l'évolutivité sont assez bien corrélées au titre des ac anti RTSH.
5. En cas de réaction urticarienne, le plus souvent vers le 15e jour, ne pas se précipiter pour interrompre l'antithyroïdien, car cette réaction est éventuellement transitoire, parfois sensible à un antihistaminique.

En pratique : **une consultation spécialisée est indispensable lors de la phase initiale** pour l'affirmation diagnostique, l'établissement du projet thérapeutique et de surveillance, sans doute aussi avant l'interruption du traitement, et bien sûr en cas de difficultés. Ordinairement un minimum de dosages et de modifications du traitement médical apparaît réellement requis.

Dans certains cas, en revanche, l'hyperthyroïdie persiste, nécessitant de réaliser une deuxième dose de radio-iode.

Indications

Plusieurs alternatives sont envisageables en fonction de l'étiologie de l'hyperthyroïdie et doivent être adaptées au cas particulier de chaque patient. Un avis spécialisé demeure préférable lors de l'initiation et de la fin du traitement.

Maladie de Basedow (figure 3.22)

En première intention

Un traitement médical par ATS est habituellement prescrit pour une durée de 18 mois. La thyroïdectomie totale ou subtotale peut être indiquée d'emblée en cas de nodule suspect associé. L'iode 131 peut également être utilisé en premier lieu, même si cette pratique demeure rare en France. L'arrêt du tabac est impératif, car il accentue les phénomènes auto-immuns et donc la gravité de la maladie et le risque de récidive.

La grossesse n'est pas souhaitable en pleine phase thyréotoxique. Mais on peut raisonnablement gérer avec la patiente et son conjoint un projet de grossesse (encadré 3.13).

En cas de récidive

Ce risque est évalué en moyenne à 60 %. Les récidives apparaissent dans les mois ou les années suivant l'arrêt des ATS. Une thérapeutique radicale est alors ordinairement proposée. La chirurgie sera préférée en cas de goitre volumineux, ou chez la femme jeune en âge de procréer. L'iode 131 paraît plus adapté à la personne âgée, à la femme ne désirant plus de grossesse ou en cas de récidive après thyroïdectomie partielle. Le maintien au long cours de l'ATS est possible, mais seulement sous forme d'imidazoline (les dérivés du thiouracile au long cours sont plus à même de déterminer des vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ou ANCA) et en recherchant la dose la plus faible possible d'ATS.

Nodule toxique

Le traitement médical n'en permet pas la guérison et ne doit pas être envisagé, sauf à titre de préparation.

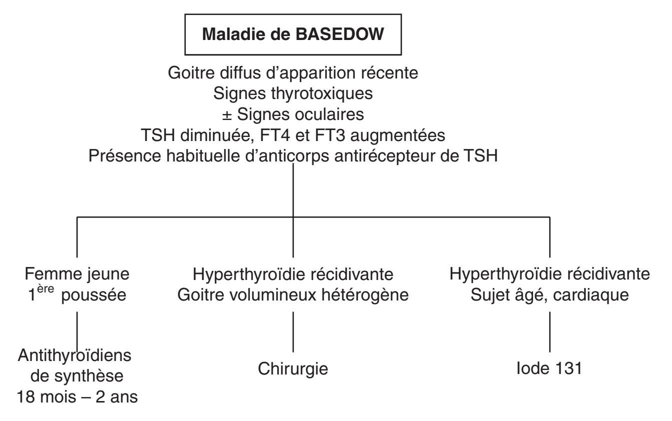


Figure 3.22 Schéma traditionnel en France d'utilisation des thérapeutiques au cours des hyperthyroïdies liées à la maladie de Basedow.

La chirurgie consiste ordinairement en une simple lobectomie. L'iode 131 lui est souvent préféré, sauf en cas de nodule volumineux, hétérogène.

Goitre multinodulaire secondairement toxique

Le traitement consiste en la thyroïdectomie après réduction médicamenteuse de l'hyperthyroïdie. Chez le sujet âgé, en défaillance cardiaque ou soumis aux anticoagulants,

Encadré 3.13 Comment gérer un projet de grossesse chez une basedowienne ?

En principe, la grossesse n'est pas recommandée chez les sujets médicalement traités pour maladie de Basedow. Cependant l'affection concerne souvent des femmes jeunes qui n'ont pas le souhait de retarder excessivement le moment des procréations. En fonction du contexte, clinique, hormonal, immunitaire, peuvent se discuter, avec la patiente et son conjoint, le choix de l'une ou l'autre des attitudes suivantes :

1. soit **mener le traitement médical durant les 18 mois traditionnels**. À distance de son interruption, s'il n'y a pas à l'évidence de reprise évolutive de la maladie, envisager la conception. Savoir que la rémission n'est pas nécessairement obtenue au-delà des 18 mois, et qu'une récidive de la maladie de Basedow est possible à distance de l'accouchement ;
2. soit **mener la grossesse sous traitement médical**. Choisir un dérivé du thiouracile. Adopter une posologie modeste, adaptée à la réduction de l'hyperhormonémie thyroïdienne sans déterminer d'accroissement de TSH. Surtout ne pas adjoindre de lévothyroxine. Contrôler le titre des ac anti-RTSH, car une surveillance spécifique et spécialisée du statut thyroïdien fœtal serait indispensable seulement si leur taux excédait 4–7 mUI/L. L'interruption du traitement vers le 3e trimestre est possible si l'on observe la disparition des ac anti-RTSH et si l'équilibre de la fonction thyroïdienne est obtenu avec une petite dose d'antithyroïdien : de l'ordre de 50 mg de propylthiouracile (Proracyl®) ou de benzylthiouracile (Basdène®), ou 2,5 ou 5 mg de thiamazole (Thyrozol®) ou de carbimazole (Néo-mercazole®) ;
3. soit assez rapidement, une fois la réduction de l'hyperthyroïdie obtenue par ATS, programmer la **thyroïdectomie totale**. On s'y résout d'autant plus volontiers que le goitre est volumineux ou siège de nodules, que le risque de récidive de l'hyperthyroïdie apparaît élevé du fait de la sévérité initiale de l'hyperhormonémie, des titres ac d'anti-RTSH, d'un tabagisme, etc. La grossesse peut débuter dès le rétablissement de l'équilibre hormonal, en contrôlant l'évolution du titre des ac auni-RTSH pour décider de l'opportunité de l'éventuelle surveillance obstétricale du fœtus ;
4. soit administrer un **traitement court par un ATS**. Voir si la réduction de l'hyperthyroïdie est rapidement obtenue, et aussi la disparition des ac anti-RTSH par exemple après 4 à 6 mois. **Interrompre alors le traitement antithyroïdien, et recommander l'initiation précoce de la grossesse.** Le risque de reprise évolutive est faible durant la grossesse, période de tolérance immunitaire. Cette attitude est bien adaptée aux formes peu sévères de la maladie, chez une patiente compliante.

le traitement par l'iode 131 donne des résultats remarquables sur le fonction thyroïdienne et le volume du goitre.

Hyperthyroïdie d'origine iatrogène

Elle requiert un avis spécialisé. En cas de surcharge iodée, en particulier liée à l'amiodarone, l'opportunité d'arrêter le produit responsable est à discuter, en accord avec le cardiologue. Une hyperthyroïdie fonctionnelle survenant sur un parenchyme nodulaire (type 1) est traitée par ATS, alors qu'un mécanisme lésionnel nécessite la prescription de corticoïdes (type 2).

Thyroïdite subaiguë

Le traitement symptomatique (β-bloquants) est ici indiqué durant la phase thyréotoxique. Le recours à l'aspirine, au traitement anti-inflammatoires non stéroïdiens, est susceptible d'atténuer les désordres inflammatoires locaux et généraux. La corticothérapie n'a plus guère d'indication.

Thyrotoxicose factice

L'arrêt de la prise d'hormones thyroïdiennes est à obtenir.

Conclusion

Les hyperfonctionnements thyroïdiens déterminent un inconfort général et exposent à des complications, notamment cardiaques et osseuses. L'affirmation biologique est commode. Mais l'étape essentielle est celle de la reconnaissance de la cause qui conditionne le choix thérapeutique, le pronostic. Un avis spécialisé est ordinairement requis.

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie désigne l'hypofonctionnemment de la glande thyroïde. Il est responsable d'une diminution de la production des hormones thyroïdiennes, et de ce fait d'un état d'hypométabolisme.

L'hypothyroïdie constitue l'une des dysfonctions endocriniennes les plus fréquentes, touchant un enfant nouveau-né sur 3600 et environ 1 à 2 % de la population adulte. Elle prédomine chez les femmes (sex-ratio proche de 1/10) et son incidence augmente avec l'âge, tout particulièrement au-delà de la ménopause. D'installation lente et progressive, se marquant par des signes divers et peu spécifiques, elle risquerait cliniquement d'être longtemps méconnue. En réalité, les médecins ont pris le pli d'en assurer le repérage précoce par la mesure de la TSH devant des signes isolés. De fait, 90 % des hypothyroïdies actuellement diagnostiquées sont dites « infracliniques », se marquant par une augmentation isolée de la TSH sans altération des concentrations des hormones thyroïdiennes. Des consensus ont tenté de préciser la gestion de ces situations et de définir, notamment en fonction de l'âge, l'opportunité de traiter.

Le traitement des hypothyroïdies est simple et efficace, il répond à des règles de prescription et de surveillance que tout médecin prescripteur se doit de bien connaître.

Quand faut-il rechercher une hypothyroïdie ?

Devant des signes cliniques d'hypométabolisme

Peu spécifiques, polymorphes, ils apparaissent dans les formes évoluées, suggestifs du fait de leur association :

- signes généraux : asthénie, frilosité, prise de poids modérée ;
- signes musculaires : crampes, fatigabilité musculaire, syndrome du canal carpien ;
- bradycardie, précordialgies, parfois élévation tensionnelle, assourdissement des bruits du cœur ;
- apparition ou majoration d'une constipation ;
- diminution de la soif, des sécrétions sudorales ;
- ralentissement moteur et de l'idéation, troubles mnésiques, signes dépressifs ;
- chez la femme jeune, hyperménorrhée ou aménorrhée avec galactorrhée, infertilité par anovulation, diminution de la libido.

En raison de signes d'infiltration myxœdémateuse

Le myxœdème correspond à une infiltration de la peau et du tissu sous-cutané par une substance mucoïde, riche en polysaccharides acides. Il affecte l'ensemble des téguments :

- visage arrondi « en pleine lune », traits épaissis, lèvres soufflées, paupières bouffies (figure 3.23) ;
- tronc infiltré, comblement des creux sus-claviculaires et axillaires, jambes élargies « en poteau » ;
- mains et pieds épaissis, doigts boudinés ;
- syndrome du canal carpien.

Partout la peau est froide, sèche, squameuse, d'une pâleur cireuse, hormis au niveau des lèvres et des pommettes volontiers érythrocyanosiques. Les paumes des mains et des pieds peuvent prendre une teinte orangée (la carence en hormones thyroïdiennes ralentit la conversion du carotène alimentaire en vitamine A).

Faut-il dépister l'hypothyroïdie de l'adulte ?

En principe, le dépistage systématique de l'hypothyroïdie n'est pas recommandé dans une population en bonne santé. La mesure est réservée aux sujets symptomatiques.

Cependant la mesure de principe de la TSH apparaît justifiée :

- s'il existe un projet de grossesse, en cas de :
  - goitre,
  - antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune, de thyroïdite subaiguë ;
- chez les sujets à haut risque d'hypothyroïdie exprimant mal leur souffrance :
  - sujets âgés hospitalisés,
  - trisomie 21… ;
- lors de certains traitements exposant aux dysfonctions thyroïdiennes :
  - amiodarone,
  - lithium,
  - cytokines.





Figure 3.23 Myxœdème a. Aspect typique du visage, arrondi en pleine lune, avec infiltration des joues, des paupières, du cou, érythrocyanose des lèvres et des pommettes. **b.** Aspect caricatural du grand myxœdème acquis de la femme après la ménopause, infiltration des membres, du tronc, ralentissement moteur, troubles de l'équilibre.

On observe aussi une infiltration des muqueuses :

- macroglossie;
- ronflement et syndrome d'apnée du sommeil;
- voix rauque et grave par infiltration laryngée;
- hypoacousie.

Les phanères sont également affectés :

- raréfaction de la chevelure sèche et cassante;
- raréfaction de la pilosité axillaire, pubienne, de la queue des sourcils;
- ongles striés et fragiles.

Lors de l'évaluation d'un goitre

Devant toute hypetrophie thyroïdienne, il faut s'interroger d'abord sur l'état de la fonction thyroïdienne, ce qui peut conduire à la caractérisation de signes cliniques ou hormonaux d'hypothyroïdie.

En présence d'anomalies biologiques liées à la carence hormonale

- Hypercholestérolémie, même si elle répond au traitement, parfois hypertriglycéridémie.
- Élévation des enzymes musculaires (CPK), voire de la créatinine, des transaminases.
- Macrocytose érythrocytaire (VGM > 95 μ^3) avec parfois anémie.
- Tendance à l'hyponatrémie.

Lors d'un dépistage dans les situations à risque

La difficulté de reconnaissance de l'hypothyroïdie en période néonatale et la gravité de sa méconnaissance ont conduit à la mise en place de sa détection chez tout nouveau-né par prélèvement de sang capillaire vers le 3e–5e jour pour la mesure de TSH.

Chez les adultes apparemment sains, la mesure de TSH peut aussi se justifier :

- avant une grossesse en cas d'antécédents personnels ou familiaux de thyropathie, de maladie auto-immune;
- chez les sujets atteints de syndrome de Turner ou de mongolisme;
- dans la surveillance des patients opérés par thyroïdectomie partielle, traités par l'iode 131 ou ayant été soumis à la radiothérapie;
- lors des traitements au long cours par l'amiodarone, le carbonate de lithium, l'interféron alpha, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, le bexarotène.

Comment confirmer le diagnostic d'hypothyroïdie ?

L'examen de première intention est le dosage de la TSH et uniquement de la TSH. Elle est en effet un indicateur extrêmement sensible des petites dysfonctions thyroïdiennes. Le taux de TSH s'accroît précocement dans les hypothyroïdies discrètes, débutantes. C'est seulement lorsque la TSH est accrue que peut se justifier la mesure de

la T4 pour contribuer à évaluer le degré de la carence hormonale. Le dosage de la T4 libre est sujet à plus d'artéfacts et d'interférences.

En première intention, le dosage de T4 libre a un intérêt, seulement lorsqu'est suspectée une hypothyroïdie centrale. En effet, dans cette situation, la TSH peut être basse, normale voire discrètement augmentée, en regard d'un taux de T4 libre abaissé ou dans les valeurs basses de la normale. Mais l'hypothyroïdie centrale est rare, infiniment moins fréquente que l'hypothyroïdie périphérique (rapport d'environ 1/1 000), et exceptionnellement isolée. Elle doit être suggérée en cas de contexte évocateur : pathologie connue de la région hypothalamo-hypophysaire, surtout lorsque d'autres déficits antéhypophysaires ont été identifiés, traumatisme crânien, radiothérapie cérébrale, hémorragie méningée.

Il faut connaître le manque de spécificité des modifications des concentrations de T4 et de T3 pour éviter les erreurs diagnostiques coûteuses et dommageables (tableau 3.5).

Comment conduire l'enquête étiologique ?

Toute hypothyroïdie a nécessairement une cause qu'il importe de préciser. Ceci conditionne en effet beaucoup le pronostic et l'opportunité de traiter.

L'interrogatoire permet d'identifier les causes évidentes en particulier iatrogènes, les situations à risque notamment d'atteinte auto-immune. La palpation cervicale est effectuée à la recherche d'un goitre ou, à l'inverse, d'une thyroïde atrophique ou d'une loge thyroïdienne vide.

Sur le plan biologique, la recherche d'anticorps antithyropéroxydase (anti-TPO) s'avère en règle positive en cas de thyroïdite auto-immune. C'est seulement lorsque la recherche des anticorps anti-TPO est négative que se justifie la mesure des anticorps antithyroglobuline (présents isolément dans 3 à 10 % des cas).

La mesure de la thyroglobuline circulante est indiquée seulement dans l'hypothyroïdie congénitale : sa valeur est indétectable en cas d'athyréose, accrue dans les autres causes (ectopie, anomalie de la biosynthèse hormonale).

L'échographie thyroïdienne est utile en cas de goitre cliniquement perçu ou de palpation cervicale difficile. Elle permet de décrire le volume du goitre, ses caractéristiques (diffus ou nodulaire, suspect ou non), son échogénicité (le caractère hypo-échogène hétérogène discrètement hypervasculaire est en faveur de la thyroïdite). Elle a moins d'intérêt pour confirmer le caractère atrophique d'une thyroïde (volume < 7 mL) ou la vacuité de la loge thyroïdienne.

Le dosage de l'iodurie a de très rares indications pour détecter une surcharge iodée. Il peut s'effectuer sur le recueil d'urines de 24 h ou sur un échantillon. C'est seulement pour l'ensemble d'une population qu'il est un reflet de l'apport iodé, et sa mesure n'a pas d'intérêt pour la détection d'une carence iodée chez un individu donné. Ce dosage n'est pas remboursé par la Sécurité sociale.

Enfin, la scintigraphie thyroïdienne n'est pas recommandée habituellement dans l'exploration d'une hypothyroïdie acquise de l'adulte. Chez l'enfant, elle permet d'objectiver une athyréose, une ectopie thyroïdienne ou un trouble de l'hormonosynthèse, en particulier un trouble de l'organification de l'iode qu'authentifie le test de chasse des iodures par le perchlorate.

Tableau 3.5 **Principales causes d'abaissement isolé de T4 ou T3 libres.**

Cause	Hormonémie basse
Grossesse aux 2e et 3e trimestres	FT4 et FT3
Maladies non thyroïdiennes	FT3 : syndrome de basse T3 FT3 et FT4 : syndrome d'hypohormonémie globale
Hypothyroïdie centrale	FT4
Surdosage en antithyroïdiens	FT4
Traitement par T3	FT4 (FT3 haute)
Médicaments inducteurs enzymatiques : – phénobarbital – phénytoïne – carbamazépine	FT4, FT3
Inhibiteurs de conversion de T4 en T3 : – amiodarone – propranolol – dexaméthasone	FT3 (FT4L normale ou augmentée)
Dénutrition	FT3
Personnes âgées	FT3

Quelles en sont les causes ?

Les thyropathies auto-immunes constituent la première cause d'hypothyroïdie acquise. Elles sont volontiers associées à d'autres pathologies auto-immunes chez un même patient ou dans la famille.

La forme la plus fréquente est la thyroïdite lymphocytaire chronique atrophiante. Elle touche principalement la femme après la ménopause, mais survient aussi à distance des accouchements, et n'épargne guère l'homme et l'enfant. Elle ne s'accompagne pas de goitre, mais au contraire d'une atrophie thyroïdienne progressive par involution thyroïdienne spontanée. Les anticorps anti-TPO (moins fréquemment les anti-Tg) sont présents, mais leur taux se réduit parallèlement à l'involution thyroïdienne. Cette variété d'hypothyroïdie est définitive.

La thyroïdite de Hashimoto est aussi d'origine auto-immune mais s'accompagne d'un goitre diffus, indolore, très ferme (de la consistance d'un pneu en caoutchouc). Les anticorps anti-TPO sont présents à des taux très élevés. L'apparition progressive d'une hypothyroïdie est la règle. L'évolution spontanée du goitre se fait habituellement au fil des années vers la régression du goitre et l'atrophie de la glande. Il ne faut pas méconnaître en cas de formations nodulaires l'épithélioma papillaire dont la coïncidence n'est pas rare. Une complication rare impose une surveillance régulière des hypertrophies persistantes : c'est la transformation lymphomateuse thyroïdienne (1 % des cas).

Les thyroïdites auto-immunes asymptomatiques se caractérisent simplement par un titre accru d'anticorps antithyroïdiens et un aspect hypo-échogène du parenchyme

thyroïdien en échographie. La surveillance clinique et le dosage annuel de la TSH sont recommandés car 5 % de ces situations se marquent chaque année par l'apparition d'une hypothyroïdie. Les surcharges en iode comme la grossesse sont des circonstances susceptibles de démasquer précocement la carence hormonale.

La thyroïdite du post-partum touche 5 à 10 % des accouchées. Après une phase transitoire de thyrotoxicose souvent peu symptomatique, l'hypothyroïdie s'installe à partir du 4e–5e mois suivant l'accouchement. Les anticorps antithyroïdiens sont positifs. L'évolution spontanée se fait habituellement vers la récupération (80 à 90 % des cas) mais des hypothyroïdies définitives sont possibles, coïncidant avec l'atrophie de la glande. La récidive est fréquente au décours des grossesses ultérieures (30 à 40 %).

La thyroïdite subaiguë de De Quervain, réactionnelle à une infection virale, se manifeste initialement par une symptomatologie bruyante, avec un goitre douloureux, des signes inflammatoires locaux et généraux et une phase de thyrotoxicose. Secondairement peut apparaître une phase d'hypothyroïdie, généralement transitoire.

L'hypothyroïdie résulte rarement d'un processus infiltratif : lymphome, métastase intrathyroïdienne et cancer diffus, thyroïdite de Riedel, hémochromatose, amylose, sarcoïdose…

Enfin, certaines anomalies de la morphogenèse (athyréoses, ectopies) ou de l'hormonogenèse thyroïdiennes sont responsables d'hypothyroïdies congénitales.

En pratique chez l'adulte, c'est la présence d'un goitre ou la vacuité de la loge thyroïdienne qui constituent pour le clinicien l'orientation majeure du diagnostic étiologique (tableau 3.6).

Quels sont les risques ?

Complications cardiovasculaires

Ce sont les plus préoccupantes chez l'adulte :

- péricardite myxœdémateuse responsable de précordialgies, qu'il ne faut pas confondre avec l'angor, en dépit des atypies de l'électrocardiogramme propres à l'hypothyroïdie (bradycardie, bas voltage des complexes, aplatissement des ondes T). Les épanchements péricardiques massifs avec tamponnade sont devenus exceptionnels ;
- angor préalable ou souvent révélé lors de l'introduction du traitement hormonal avec risque de troubles du rythme, d'infarctus myocardique ;
- hypertension artérielle soit tardive favorisée par l'angiosclérose, soit précoce expliquée par l'altération de l'équilibre cortisol/cortisone responsable d'un excès apparent de minéralocorticoïdes selon le modèle que crée aussi la prise de réglisse.

Tableau 3.6 Principales causes d'hypothyroïdie.

Hypothyroïdie avec loge thyroïdienne vide	Hypothyroïdies avec goitre
Thyroïdites auto-immunes atrophiantes : – post-ménopausiques +++ – à distance des accouchements Suites : – des thyroïdectomies – des traitements radio-isotopiques Hypothyroïdie congénitale par : – athyréose – ectopie États de résistance à la TSH	Thyroïdite : – de Hashimoto ++ – subaiguë de De Quervain – du post-partum Infiltrations néoplasiques et par surcharge Médicaments ++ : – antithyroïdiens – lithium – amiodarone – cytokines Carence en iode Surcharges iodées Syndrome néphrotique Anomalies congénitales de la biosynthèse hormonale

Complications hydropigènes

La carence en hormones thyroïdiennes réduit la filtration glomérulaire, favorise l'opsiurie, détermine un risque d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie dilutionnelle.

Dans certaines formes sévères se constituent des œdèmes diffus avec épanchement des séreuses, anasarque.

Complications articulaires

La coïncidence de la chondrocalcinose n'est pas exceptionnelle. En revanche, la carence en hormones thyroïdiennes atténue la raréfaction osseuse liée à l'âge, et favoriserait chez l'enfant la densification osseuse.

Coma myxœdémateux

Favorisé par les stress (infection, intervention chirurgicale, prise de sédatifs…), il déterminait un coma hypothermique (température corporelle < 36°), hyponatrémique, hypoxémique. Il est devenu l'exception mais reste d'une extrême gravité.

Comment conduire la thérapeutique ?

Hormonothérapies thyroïdiennes (tableau 3.7)

La molécule de choix pour le traitement de l'hypothyroïdie est la lévothyroxine sodique, commercialisée sous deux présentations orales : Lévothyrox® en comprimés et ses

Tableau 3.7 Hormones thyroïdiennes.

Dénomination commune	Nom commercial	Présentation	Posologies habituelles
Lévothyroxine LT4	Lévothyrox® OU Génériques	Cp sécables à : 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 μg	1,3–2,5 μg/kg/j Moyenne chez l'adulte = 1,6–1,7 μg/kg/j
	L-Thyroxine®	Solution buvable en gouttes de 5 μg	
	L-Thyroxine®	Ampoules injectables de 200 μg	
Liothyronine LT3	Cynomel®	Cp à 25 μg	Moyenne = 3 cp/j
Association LT4 + LT3	Euthyral®	Cp à 100 μg (LT4) + 25 μg(LT3)	Moyenne = 1 cp/j
Tratricol	Teatrois®	Cp à 0,35 mg	2 à 5 cp/j

génériques, et L-Thyroxine® en gouttes. Elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle proximal. Sa demi-vie est de 7 jours, ce qui garantit une concentration plasmatique stable même en cas d'oubli occasionnel. La L-T4 est activée au niveau des tissus périphériques en T3. Elle est d'usage facile compte tenu de la multiplicité des dosages (comprimés sécables dosés à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg), permettant un ajustement optimal de la posologie. Le fractionnement en demi-comprimé (12,5 µg/j) ou la forme en gouttes de L-Thyroxine® (5 µg de lévothyroxine sodique par goutte) apparaît commode chez les sujets âgés ou lorsqu'on souhaite une introduction très progressive du traitement. Du fait de l'interférence avec l'alimentation, la lévothyroxine est à prendre tous les jours dans les mêmes conditions : traditionnellement à jeun (plutôt une heure qu'une demi-heure avant le petit déjeuner si on veut valablement limiter l'interférence avec l'alimentation), ou au moment du petit déjeuner (dont la composition pour un individu donné en règle ne varie guère), ou le soir au coucher (où sa prise apparaît la plus efficace et sujette à la moindre influence des autres médications). La L-Thyroxine® injectable, conditionnée en flacons de 200 µg, est réservée aux périodes de réanimation parentérale ou au coma.

Deux autres médications sont disponibles : la lévotriiodothyronine, ou liothyronine, est constituée de L-T3, commercialisée sous forme de comprimés de Cynomel® dosés à 25 µg. L'association de lévothyroxine (100 µg) et de liothyronine (20 µg) est nommée Euthyral®. Ces deux présentations contiennent de la L-T3, qui possède une action plus incisive notamment sur les récepteurs cardiaques, une stabilité moins parfaite des taux plasmatiques, un risque potentiel de surdosage.

Adaptation de la posologie

Les besoins en hormones thyroïdiennes ne dépendent guère de la cause de l'hypothyroïdie, ni en définitive de l'intensité initiale de l'hypothyroïdie. Les besoins sont surtout liés à l'espace de diffusion de la médication et donc essentiellement au poids du patient. La posologie qui équilibrera l'hypothyroïdien est ordinairement proche de 1,6–1,7 µg/kg/j chez l'adulte, elle diminue chez le sujet âgé (1,3 µg/kg/j) et est plus importante chez l'enfant (2–2,5 µg/kg/j).

Toutefois divers facteurs sont susceptibles de modifier les besoins hormonaux (tableau 3.8). L'absorption de la L-T4 se réduit dans les gastrites atrophiques et sous inhibiteurs de la pompe à protons (l'ionisation de la thyroxine est un préalable à son absorption). Elle se réduit aussi dans les situations de malabsorption intestinale (maladie cœliaque dont l'association aux thyropathies auto-immunes n'est pas exceptionnelle). Elle peut aussi être altérée par l'interférence avec des médicaments : sels de fer, de calcium, de magnésium; pansements digestifs (qui complexifient la médication dans la lumière intestinale et la rendent moins disponible pour l'absorption); colestyramine (qui bloque le cycle de réabsorption des sels biliaires mais aussi des hormones thyroïdiennes); inducteurs enzymatiques comme le phénobabital, les hydantoïnes (qui accélèrent le catabolisme hormonal). Les besoins augmentent pendant la grossesse, du fait de l'élévation de la TBG sous l'effet des estrogènes, de la fourniture transplacentaire au fœtus, de la dégradation

Tableau 3.8 **Principaux facteurs modifiant les besoins en hormones thyroïdiennes.**

Facteurs majorants	Facteurs minorants
Prise de poids **Grossesse** Pathologies digestives : – gastrites atrophiques – maladie cœliaque Déperdition hormonale : – syndrome néphrotique – hémodialyse Médicaments : – **œstrogènes** et anti-œstrogènes – **pansements digestifs** – **sels de fer, de calcium, de magnésium** – **inhibiteurs de la pompe à protons** – colestyramine – amiodarone – inducteurs enzymatiques	**Amaigrissement** Grand âge **Développement** d'une hyperproduction hormonale endogène : – anticorps thyréostimulants – métastase fonctionnelles d'un cancer Médicaments : androgènes

accrue par les désiodases placentaires : dans cette circonstance, la posologie de L-T4 doit donc être systématiquement majorée d'environ 30 %, dès le retard de règles et la confirmation du diagnostic de grossesse obtenue, suivie d'une vérification 6 semaines plus tard du taux de la TSH. Dès l'accouchement, on revient à la posologie qui équilibrait antérieurement la patiente, même en cas de lactation qui n'augmente pas les besoins en hormone.

La posologie initiale du traitement est d'autant plus faible et sa progression d'autant plus lente que le patient est âgé, que l'hypothyroïdie est profonde et ancienne. Une très grande prudence est nécessaire chez le patient coronarien ou à risque de présenter des troubles du rythme cardiaque : l'effet inotrope et chronotrope des hormones thyroïdiennes sur le myocarde majore le risque d'ischémie myocardique et de troubles du rythme; le traitement n'est pas initié ou majoré tant que n'est pas contrôlée la situation cardiaque (médications, stent, chirurgie); ultérieurement la correction de l'hypothyroïdie peut se faire en plusieurs semaines ou plusieurs mois, par paliers successifs de 12,5 à 25 µg/j. En revanche au décours de la thyroïdectomie totale, le Lévothyrox® est prescrit d'emblée à la posologie cible d'environ 1,6–1,7 µg/kg/j pour éviter tout risque de passage transitoire en hypothyroïdie.

Surveillance

La surveillance du traitement de l'hypothyroïdie primitivement thyroïdienne s'effectue grâce au dosage de la TSH. Il n'est pas utile de doser la T4 libre : sa valeur peut être parfois modérément accrue dans une situation où la correction du déficit hormonal est assurée par l'apport de la seule L-T4, et cette hyperthyroxinémie n'a pas la signification d'un surdosage thérapeutique. Cependant la TSH doit être dosée en état d'équilibre : c'est-à-dire au-delà de 6 semaines ou 2 mois après toute modification de posologie. Une valeur accrue de TSH témoigne alors d'une posologie insuffisante de L-T4, qui doit donc être majorée. Une TSH basse est en faveur d'un surdosage, nécessitant une diminution de la posologie.

Une fois la posologie déterminée, un contrôle de la seule TSH tous les 6 mois ou tous les ans est suffisant. En effet, les besoins en hormones thyroïdiennes sont fixes. Désormais les symptômes dont se plaint le patient ne sont plus en principe en rapport ni avec la maladie thyroïdienne, ni avec son traitement. Les contrôles biologiques doivent être parcimonieux. Il n'y a pas lieu de s'étonner de petites fluctuations de la TSH (entre 0,1 et 5 mU/L) qui peuvent occasionnellement être constatées (encadré 3.14). Une modification plus importante de la TSH ne doit pas conduire nécessairement à une modification de la posologie, mais à une réflexion sur les facteurs qui ont pu la déterminer (tableau 3.8).

En cas d'hypothyroïdie centrale par déficit thyréotrope, les posologies requises sont du même ordre (1,6–1,7 µg/kg/j, 1,3 µg/kg/j chez le sujet âgé). L'adaptation se fait sur le dosage de la T4 libre, mesurée le matin avant la prise du médicament : le taux doit se situer dans la moitié supérieure des valeurs usuelles du dosage.

Encadré 3.14 « Mon docteur ne parvient pas à stabiliser ma TSH »

- Le traitement a-t-il été pris tous les jours durant les 6 semaines qui ont précédé la mesure ?
- La médication est-elle prise tous les jours dans les mêmes conditions ?
- Y a-t-il eu modification de la médication : Lévothyrox® ou l'un de ses génériques ?
- Y a-t-il eu interférence avec des prises médicamenteuses ?
- Y a-t-il eu des modifications du poids ?
- Existe-t-il des maladies associées modifiant les besoins ?
- Les variations de la TSH sont-elles authentiquement significatives ?

En pratique, souvent en revenir aux fondamentaux, en négligeant les dosages, en prescrivant la médication à la dose conventionnelle de 1,6–1,7 µg/kg/j, en recommandant la prise tous les jours sans un manque, en vérifiant 2 mois plus tard la TSH (ou même au-delà si la TSH a été basse) pour juger des besoins réels. Malgré tout, certains sujets ont chroniquement des besoins plus faibles ou plus élevés (jusqu'à 400 µg chez l'adulte), ce qui ne suscite pas de difficulté particulière.

Cas particulier des hypothyroïdies d'origine médicamenteuse

En cas d'hypothyroïdie induite par un médicament, l'arrêt de la thérapeutique est susceptible d'assurer la correction de l'hypothyroïdie. Mais en pratique, le maintien de certaines médications est possible, moyennant une substitution par l'hormone thyroïdienne. Il en est ainsi chez les patients bénéficiant au long cours du carbonate de lithium ou de l'amiodarone qui n'ont pas nécessité d'être interrompus en cas d'hypothyroïdie. Il faut souligner que l'amiodarone accroît les besoins en hormones thyroïdiennes.

Conclusion

Au prix d'une bonne évaluation initiale du diagnostic, de la cause, de la nécessité de traiter, les patients atteints d'hypothyroïdie bénéficient remarquablement de l'hormonothérapie substitutive. Celle-ci a été considérée comme l'idéal des thérapeutiques : commode, peu onéreuse, tolérante, ajustable sur un paramètre biologique fiable. Mais il ne faut pas méconnaître les risques des surdosages dont la prévalence a été estimée jusqu'à 10 ou 20 % des patients.

L'hypothyroïdie peut également être dite fruste ou subclinique (encadré 3.15).

Encadré 3.15 Hypothyroïdie fruste ou subclinique

L'hypothyroïdie fruste, ou subclinique, est définie par la coexistence d'une TSH élevée et de valeurs normales de T4 libre. Dans ces circonstances, les données de l'examen clinique ne sont pas telles que l'on puisse cliniquement affirmer l'hypothyroïdie. Il est possible mais non certain que les symptômes qui ont justifié le dosage de la TSH (asthénie, crampes, frilosité…) aient un rapport avec la discrète diminution de la production hormonale. Il a été montré que c'est au-delà de 10 mU/L que les sujets authentiquement perçoivent les signes de la carence hormonale. Une augmentation du taux de la TSH doit systématiquement être contrôlée par un nouveau dosage après 2 ou 3 mois, et un minimum d'enquête étiologique est à envisager.

La question de l'indication de traitement substitutif dans cette situation est controversée. En effet, le traitement substitutif est particulièrement simple et relativement peu coûteux. L'enjeu est de savoir si l'hypothyroïdie fruste peut avoir des effets délétères et si l'instauration d'un traitement peut être efficace pour améliorer ou supprimer ces effets. Il a été montré que l'hypothyroïdie fruste était responsable d'une élévation significative de la cholestérolémie. Des modifications des performances myocardiques ont été décrites, ainsi qu'une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et plus particulièrement d'accident coronarien. Néanmoins, il n'y a pas à l'heure actuelle de grande étude randomisée prouvant l'amélioration des paramètres cardiovasculaires sous substitution en hormones thyroïdiennes dans ces situations. Chez la femme enceinte, l'hypothyroïdie fruste majore le risque de fausse couche et d'accouchement prématuré ; elle semble susceptible d'altérer le développement psychomoteur des enfants. Lorsque cette hypothyroïdie est traitée, on observe une diminution des fausses couches et des accouchements prématurés. Il faut considérer aussi le risque d'évolution de ces formes frustes d'hypothyroïdie vers des hypothyroïdies avérées, particulièrement élevé en cas de positivité des anticorps antithyroïdiens (multiplié par 38, soit un risque annuel de 4 % d'après l'enquête de Wickham ou de TSH supérieure à 10 µUI/mL). Enfin, il ne faut pas négliger le rôle stimulant de la TSH sur la croissance thyroïdienne chez les patients porteurs de goitre.

La figure 3.24 résume les recommandations du Groupe de recherche sur la thyroïde dans ces circonstances.

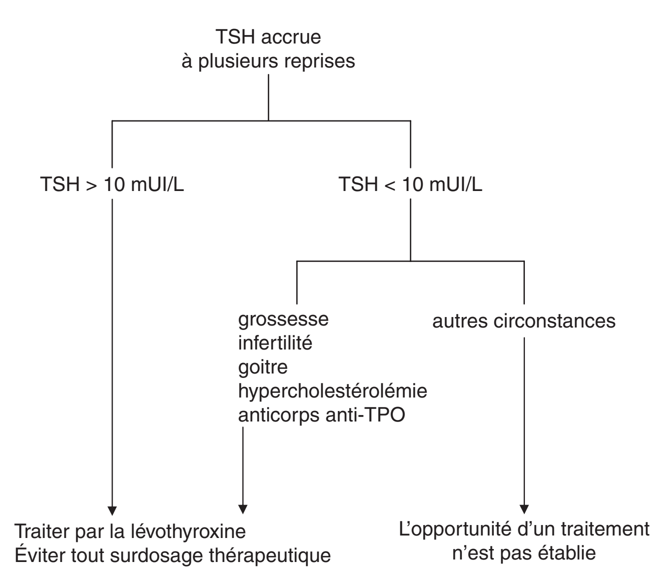


Figure 3.24 Prise en charge des hypothyroïdies subcliniques. Recommandations du Groupe de recherche sur la thyroïde.

Thyroïdites

Le diagnostic des thyroïdites est l'un des plus difficiles de la pathologie endocrinienne et générale.

Aiguës ou chroniques, d'expression sévère ou latente, responsables de goitres ou d'atrophie de la glande, préservant l'euthyroïdie ou à l'origine de dysthyroïdies, d'expression locale ou générale, répondant à des étiologies diverses (infectieuses, auto-immunes ou médicamenteuses), les inflammations du corps thyroïde ont des présentations très polymorphes (encadré 3.16). Il n'est pas nécessairement commode d'établir une distinction entre leurs différentes variétés, ni de les distinguer d'autres affections thyroïdiennes ou générales.

Thyroïdites aiguës infectieuses

Le plus souvent d'origine bactérienne, plus exceptionnellement virale, mycosique ou parasitaire, elles sont devenues très rares. Elles s'observent encore chez l'enfant et l'adulte, favorisées par l'immunodépression (hémopathies, Sida, corticothérapie…) ou une cause locale (otite, cancer ORL). En cas de survenue apparemment spontanée ou de récidive, on est amené à évoquer une fistule entre thyroïde et sinus piriforme, souvent masquée en phase inflammatoire et révélée secondairement par le transit opaque ou la tomodensitométrie.

Le début est brutal, avec un syndrome infectieux, des signes inflammatoires locaux, une masse thyroïdienne douloureuse, généralement unilatérale, parfois fluctuante. Des signes compressifs sont fréquents.

L'échographie caractérise une lésion hétérogène, hypoéchogène, kystique, et repère l'éventuelle abcédation. À ce stade, la ponction permet la mise en évidence du germe et la prescription d'une antibiothérapie adaptée. Le drainage chirurgical est nécessaire au stade d'abcès.

Encadré 3.16 Différents types de thyroïdites

- Thyroïdite aiguë infectieuse
- Thyroïdite subaiguë de De Quervain
- Thyroïdites lymphocytaires chroniques auto-immunes :
  - thyroïdite de Hashimoto
  - thyroïdite lymphocytaire chronique de l'adolescent
  - thyroïdite atrophique
  - thyroïdite silencieuse (post-partum ou post-abortum)
  - thyroïdite auto-immune asymptomatique
- Thyroïdite de Riedel
- Thyroïdites iatrogènes :
  - amiodarone
  - lithium
  - irradiation

Thyroïdite subaiguë de De Quervain

La thyroïdite subaiguë de De Quervain, ou thyroïdite granulomateuse ou de Crile, constitue une modalité inflammatoire de la thyroïde, réactionnelle à une infection virale. Elle prédomine chez les patients HLA-B35 prédisposant aux viroses, mais seulement dans la moitié des cas, si bien que la détection de cet antigène tissulaire n'a pas d'intérêt diagnostique.

Typiquement, 3 à 6 semaines après un épisode infectieux rhinopharyngé, apparaissent des douleurs cervicales antérieures souvent intenses, irradiant vers les mâchoires, les oreilles, les muscles cervicaux, s'accompagnant volontiers de dysphagie. Il existe une hyperthermie à 38–39,5 °C, une asthénie, parfois des signes cliniques modérés de thyrotoxicose. La thyroïde est hypertrophiée de façon diffuse, parfois un peu asymétrique, ferme et surtout électivement douloureuse, difficilement palpable.

À la phase initiale, on observe un syndrome inflammatoire biologique intense et, fréquemment, une baisse de TSH coïncidant avec une hyperhormonémie thyroïdienne modérée. Généralement, il n'y a pas d'accroissement du titre des anticorps antithyroïdiens. L'échographie révèle une glande hypertrophiée, hypo-échogène, peu vasculaire. La scintigraphie est blanche : absence de fixation de l'iode 123 ou du technétium 99m et de visualisation du papillon thyroïdien.

À la thyrotoxicose initiale succède habituellement une période d'hypothyroïdie plus ou moins intense et prolongée, avant le retour à l'euthyroïdie et la *restitutio ad integrum*. Des cas d'hypothyroïdies définitives sont possibles, tout comme des récidives.

À la phase initiale, le traitement vise à limiter les phénomènes inflammatoires et douloureux : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les formes d'intensité modérée, tandis que la traditionnelle corticothérapie n'a plus guère d'indication pour cette pathologie bénigne. Des β-bloquants sont utiles si la thyrotoxicose est patente. Une hormonothérapie thyroïdienne substitutive transitoire peut être nécessaire à la phase d'hypothyroïdie.

Certaines formes sont trompeuses, simulant une otite, ou initialement localisées à un lobe avant de se bilatéraliser ou

d'affecter l'autre lobe (thyroïdite à bascule). Dans d'autres situations, rien n'attire l'attention vers la région cervicale, et le diagnostic est à discuter en cas de fièvre au long cours ou de syndrome inflammatoire inexpliqués. Ailleurs les signes locaux sont très intenses avec goitre globalement très induré, compressif pseudo-néoplasique justifiant authentiquement la corticothérapie.

Thyroïdites lymphocytaires auto-immunes

Toutes ces thyroïdites ont en commun un terrain familial, une prédisposition génétique, des facteurs favorisants environnementaux, la possibilité d'associations à d'autres maladies auto-immunes et sont caractérisées par la présence d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes thyroïdiens, en particulier d'anticorps antithyroperoxydase.

La **thyroïdite de Hashimoto** survient le plus souvent chez la femme, entre 30 et 60 ans.

Le goitre est caractéristique de la maladie : habituellement de volume modéré, homogène à peine irrégulier, indolore, très ferme (de la consistance d'un pneu d'automobile). Au stade initial, la fonction thyroïdienne est le plus souvent préservée. Parfois il existe d'emblée une hypothyroïdie modérée. Très rarement, il existe une phase thyréotoxique initiale, transitoire, régressant rapidement ou évoluant vers l'hypothyroïdie.

La présence de titres considérablement accrus d'anticorps antithyroperoxydase (dans 98 % des cas) est caractéristique de la maladie. L'échographie révèle une thyroïde hypertrophiée dans son ensemble, globalement hétérogène avec des plages hypo-échogènes plus ou moins bien limitées et des zones pseudonodulaires. En scintigraphie, la fixation serait hétérogène « en damier ».

Au fil des années, l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie patente et l'atrophie progressive de la glande. Cependant la coïncidence d'un cancer papillaire de la thyroïde (environ 5 % des cas) ou l'apparition d'un lymphome thyroïdien (1 % des cas) est rare mais possible, justifiant la surveillance morphologique tant que persiste l'hypertrophie thyroïdienne. Un piège à signaler chez le sujet jeune est celui des épithéliomas sclérosants diffus : ils se présentent cliniquement, biologiquement comme une thyroïdite lymphocytaire, mais sont le siège de foyers de cancer papillaires se démasquant progressivement parfois sous forme d'adénopathies cervicales métastatiques.

Le traitement de la thyroïdite de Hashimoto repose sur l'administration d'hormone thyroïdienne, à dose substitutive. Introduit précocement, il contribue à la régression du volume du goitre, et s'avère indispensable s'il existe déjà des signes d'hypothyroïdie. Chez la femme jeune, il faut garder à l'esprit l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes dès l'initiation de la grossesse.

La **thyroïdite lymphocytaire chronique de l'adolescent** constitue une variante de la thyroïdite de Hashimoto. Elle se manifeste vers l'âge de 10 à 15 ans, par un goitre diffus et ferme et la présence d'anticorps antithyroperoxydase. L'euthyroïdie est généralement respectée, et une hypothyroïdie initiale n'est pas nécessairement définitive. Le traitement par hormone thyroïdienne peut permettre la régression du volume du goitre et atténuer les stigmates d'auto-immunité si la TSH est accrue.

La **thyroïdite atrophique** est la première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte. Elle survient électivement chez la femme après la ménopause, ou à distance des accouchements, mais n'épargne pas l'homme et l'enfant. Elle peut constituer l'évolution ultime d'une thyroïdite de Hashimoto passée initialement inaperçue. L'hypothyroïdie est de degré variable, la loge thyroïdienne est vide, et la présence d'anticorps antithyroperoxydase est presque constamment observée. L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est définitive, indiquée à vie.

La **thyroïdite silencieuse ou indolore** survient préférentiellement chez la femme dans le post-partum. Elle est caractérisée par la survenue quelques semaines après l'accouchement d'une thyrotoxicose modérée et fugace, suivie d'un retour à l'euthyroïdie, puis d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins symptomatique et prolongée. Il existe en général un petit goitre homogène et ferme. La présence de titres accrus d'anticorps antithyroperoxydase contribue au diagnostic et à la reconnaissance de l'origine auto-immune du désordre. À la phase de thyrotoxicose, la scintigraphie est blanche ce qu'explique la lyse des thyréocytes et la thyroïde est hypo-échogène. L'évolution peut se faire vers le retour à l'euthyroïdie ou la persistance d'une hypothyroïdie définitive dans 5 à 10 % des cas, discrète ou plus sévère. La récidive après chaque grossesse est possible.

Il est précieux de pouvoir rapporter à la thyroïdite du post-partum les difficultés rencontrées par les femmes au décours de leurs accouchements : perte de poids rapide ou au contraire impression de gonflement, asthénie intense, crampes, frilosité, phase dépressive (blues du post-partum), troubles du cycle, hypercholestérolémie avant la reprise de la pilule… Le moindre de ces signes justifie la mesure de TSH.

La **thyroïdite auto-immune asymptomatique** est présente chez 10 à 20 % des femmes adultes, 3 à 5 % des hommes. Par définition, elle survient en l'absence de goitre, de dysfonction thyroïdienne. Elle correspond anatomiquement à un infiltrat lymphoplasmocytaire diffus de la thyroïde. Elle se marque par la présence d'anticorps antithyroïdiens circulants, et plus précocement encore par un aspect globalement hypo-échogène finement hétérogène et discrètement vasculaire du parenchyme thyroïdien en échographie. Cette situation prédispose aux thyroïdites du post-partum, aux hypothyroïdies post-ménopausiques, induites par l'iode ou les cytokines. La surveillance simplement par la palpation occasionnelle de la loge thyroïdienne, et annuelle de la TSH est recommandée.

Thyroïdite de Riedel

La thyroïdite chronique de Riedel, encore appelée thyroïdite sclérosante ou thyroïdite fibreuse, est exceptionnelle. Elle réalise une fibrose extensive du parenchyme thyroïdien qui finit par déborder les limites de la capsule thyroïdienne et constituer une fibrose envahissante du cou, sinon du

médiastin. Son étiologie n'est pas connue. Elle s'associe parfois à la fibrose médiastinale ou rétropéritonéale, à la cholangite sclérosante. Elle complique très rarement des formes fibreuses de thyroïdite lymphocytaire.

Le motif de consultation est représenté par un goitre de volume variable mais surtout très dur, « pierreux » ou « ligneux ». Celui-ci devient progressivement fixé et responsable de signes compressifs. Le diagnostic différentiel est le carcinome anaplasique. L'euthyroïdie est généralement préservée, mais on peut observer une hypothyroïdie en cas de processus très extensif et de destruction massive des vésicules thyroïdiennes. Le syndrome inflammatoire biologique est modéré. Les anticorps antithyroïdiens sont en règle générale absents. La chirurgie est difficile, rarement curative, seulement indiquée au stade initial intracapsulaire. Les traitements médicaux (corticothérapie, anti-estrogènes, ciclosporine) sont imparfaitement codifiés.

Thyroïdites iatrogènes

Certaines thyropathies iatrogènes relèvent d'un mécanisme de thyroïdite.

Thyropathies liées à l'amiodarone

Les hypothyroïdies liées à l'amiodarone résultent soit :

- d'une atteinte fonctionnelle, par trouble de l'organification, liée à l'accumulation intrathyroïdienne de l'iode. Dans ce cas, l'hypothyroïdie est lentement réversible à l'arrêt de l'amiodarone ;
- beaucoup plus rarement, d'une atteinte lésionnelle par réduction de la masse parenchymateuse fonctionnelle, que favorise la thyroïdite auto-immune préalable. Dans ce cas, l'hypothyroïdie est définitive et nécessite une hormonothérapie substitutive.

On oppose deux types d'hyperthyroïdies liées à l'amiodarone :

- les hyperthyroïdies relevant d'un hyperfonctionnement thyroïdien, survenant habituellement sur une glande thyroïde préalablement dystrophique. Elles peuvent bénéficier d'un traitement par les antithyroïdiens à fortes doses ;
- les hyperthyroïdies relevant d'un mécanisme de thyroïdite iodée, survenant sur une glande thyroïde préalablement saine. L'évolution est analogue à celle des thyroïdites subaiguës réactionnelles aux infections virales. La phase thyréotoxique est plus ou moins intense et peut durer quelques semaines à quelques mois, puis faire place à une hypothyroïdie en règle générale transitoire. À la phase thyréotoxique, la fixation de l'iode 123 est nulle, les anticorps antithyroïdiens sont absents. La thyroïde est hypoéchogène et hypovasculaire en échographie-Doppler. L'intensité de la thyrotoxicose peut justifier un traitement glucocorticoïde, ordinairement spectaculairement efficace.

Thyropathies liées aux cytokines

Des dysfonctions thyroïdiennes sont observées chez environ 9 % des patients soumis à un traitement par interféron α. Elles peuvent survenir durant le traitement par interféron ou après l'arrêt du traitement par interféron. Elles relèvent principalement de mécanismes auto-immuns, plus rarement d'une toxicité directe de la molécule d'interféron sur la thyroïde. Différentes présentations cliniques sont décrites :

- hypothyroïdie, relevant d'un mécanisme de thyroïdite lymphocytaire auto-immune, par anticorps antithyroperoxydase ou plus rarement anticorps bloquants dirigés contre le récepteur de la TSH. L'hypothyroïdie est le plus souvent régressive à l'arrêt du traitement, ou plus rarement définitive ;
- hyperthyroïdie, pouvant relever de deux mécanismes différents : maladie de Basedow (présence d'anticorps stimulants antirécepteurs de la TSH, fixation intense en scintigraphie) ou le plus souvent thyroïdite destructrice, caractérisée par une thyrotoxicose transitoire suivie d'une hypothyroïdie secondaire (présence d'anticorps antithyroperoxydase, scintigraphie blanche).

Des dysfonctions thyroïdiennes ont également été décrites au cours des traitements par interleukine 2 ou interféron β.

Thyropathies liées au lithium

Les traitements prolongés par lithium peuvent être responsables d'hypothyroïdies, d'hyperthyroïdies et très fréquemment de thyroïdites silencieuses.

Thyroïdites radiques

Au décours immédiat d'un traitement radiométabolique par iode 131 pour goitre ou hyperthyroïdie, on peut observer des douleurs cervicales antérieures, des signes inflammatoires locaux ou compressifs, une aggravation de la thyrotoxicose et une augmentation transitoire des anticorps antithyroïdiens. Une hypothyroïdie précoce transitoire, liée à la présence d'anticorps bloquants, peut également être observée.

L'irradiation externe de la région cervicale, telle qu'on l'observe lors des traitements de la maladie de Hodgkin par exemple, peut être à l'origine de dysfonctions thyroïdiennes, relevant le plus souvent d'une thyroïdite silencieuse.

Les caractéristiques des thyroïdites les plus fréquemment rencontrées sont résumées dans le tableau 3.9.

Iode et thyroïde

L'iode est le substrat des hormones thyroïdiennes, constituant essentiel de sa structure et de son activité. Dans le même temps, l'iode est un régulateur de la synthèse hormonale : indépendamment de la fonction thyréotrope, la glande adapte sa capacité de production à la disponibilité iodée. La faillite de cette autorégulation est à l'origine des dysfonctions thyroïdiennes induites par l'iode.

Qu'elles surviennent sur glande saine ou pathologique, précocement ou tardivement après l'introduction de la surcharge iodée, qu'elles résultent de doses massives ou d'un

Tableau 3.9 **Caractéristiques spécifiques des différentes variétés de thyroïdite.**

	Thyoïdite infectieuse	Thyroïdite subaiguë de De Quervain	Thyroïdite silencieuse	Thyroïdite de Hashimoto
Terrain	Femme ou homme	Femme 20–50 ans HLA–B35 Contexte infectieux viral	Femme 20–40 ans HLA-DR4, DR5 Révélation dans le post-partum	Femme 40–50 ans HLA-DR3, DR5 Association à une autre maladie auto-immune
Douleur	++	++	–	–
Goitre	Abcès	Empâté, ferme	Ferme	Très ferme
Signes généraux	++	++	–	–
Syndrome inflammatoire	+++	+++	±	±
État hormonal	Euthyroïdie	Euthyroïdie ou thyrotoxicose suivie d'une hypothyroïdie transitoire	Euthyroïdie ou thyrotoxicose suivie d'une hypothyroïdie transitoire	Euthyroïdie ou hypothyroïdie
Auto-anticorps antithyroïdiens	–	±	++	+++
Cartographie	Hypofixation	Blanche	Blanche	Hétérogène
Échographie	Anéchogène	Hypo-échogène	Hypo-échogène	Hypo-échogène
Évolution	Guérison sous traitement	Guérison ou récidives	Guérison, récidives ou hypothyroïdie	Hypothyroïdie

apport mineur, ces situations ne cessent d'intriguer. En dépit d'énormes progrès, la compréhension et la gestion des hypo- et des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées sont parmi les plus imparfaites de toute l'endocrinologie.

Adaptation thyroïdienne aux surcharges iodées

En carence iodée, le parenchyme thyroïdien s'hypertrophie pour accroître sa capacité de capter l'iode. La sensibilité des thyréocytes à l'effet trophique de la TSH est en effet dépendante de la charge en iode. De plus, la charge en iode modifie la production locale des iodolactones (iodolactone, iodohexadecanal) qui sont des iodolipides intervenant dans la croissance épithéliale.

Si la disponibilité en iode augmente, la synthèse hormonale s'accroît. Mais au-delà d'un certain seuil, la production hormonale se réduit brutalement (figure 3.25). « *Pas d'iode, c'est la panne sèche, trop d'iode le moteur est noyé.* »

Cette inhibition aiguë de la production hormonale a été décrite dès 1948 par Wolff et Chaikoff dans de remarquables études expérimentales chez le rat. Elle s'observe 48 heures après l'administration de 100 µg d'iodure de potassium chez un animal jusque-là correctement alimenté. Elle est transitoire puisqu'après quelques jours s'observe un échappement qui permet à nouveau à l'animal de normaliser la production hormonale. On voit bien la finalité de ces mécanismes qui est de protéger l'organisme d'une production hormonale excessive.

C'est la quantité de produits iodés organifiés (XI) présents au sein de la glande qui rétrocontrôle le fonctionnement de la thyroïde. Celle-ci intervient sur l'activité de la thyroperoxydase, enzyme clé de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Plus précisément encore c'est l'activité de son partenaire, la NADP-oxydase qui s'est révélée dans les modèles

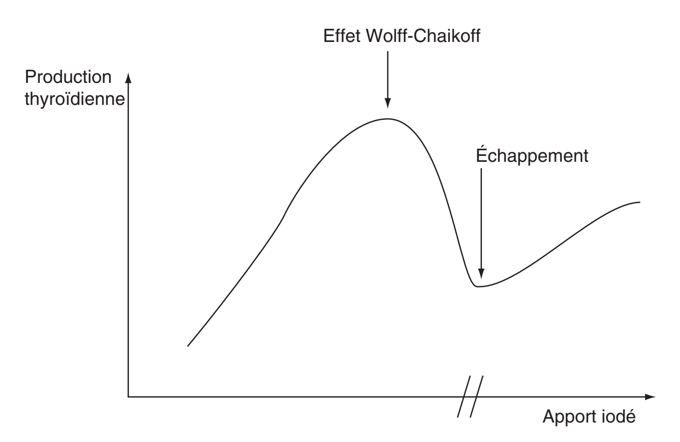


Figure 3.25 Représentation schématique de l'effet Wolff-Chaikoff et de l'échappement à son effet. L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Lorsque l'apport iodé s'accroît, la production thyroïdienne augmente jusqu'à un maximum, au-delà duquel elle se réduit. Après quelque temps, il existe un échappement à l'action inhibitrice de l'iode sur la production hormonale.

in vivo inhibée par l'accumulation des composés organifiés iodés produits : la NADP-oxydase intervient en effet dans la génération d'H_2O_2, indispensable à l'activité de la TPO.

Quant à l'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff, il peut être raisonnablement attribué à une rétro-inhibition du transport intrathyroïdien de l'iode. L'expression du symporteur de l'iode (NIS) responsable du transport actif de l'iode est en effet stimulé par la TSH, mais inhibé par les estrogènes et l'apport aigu ou chronique d'iode. L'excès intrathyroïdien de composés iodés ferme la pompe à iodures, et contribue à réduire le *pool* iodé de la glande. Ceci permet à nouveau la synthèse hormonale.

Diverses altérations fonctionnelles ou lésionnelles du parenchyme thyroïdien expliquent les éventuelles faillites de ces mécanismes d'auto-adaptation à la disponibilité en iode.

Hypothyroïdie induite par l'iode

Elles sont ordinairement mais inconstamment transitoires, et méritent d'être reconnues si on a le souci d'éviter des prescriptions inutiles.

Mécanismes

Effet inhibiteur sur la synthèse hormonale

Les hypothyroïdies liées aux surcharges iodées résultent principalement d'un désordre fonctionnel de la synthèse hormonale. Une défaillance du mécanisme d'échappement en fournit l'explication. L'accumulation d'iode pérennise les troubles acquis de l'organification de l'iode et le défaut de synthèse hormonale.

Effet sur l'auto-immunité antithyroïdienne

L'iode possède des effets cytotoxiques au niveau du parenchyme thyroïdien qui conduit à la libération d'antigènes. L'iode intervient aussi au niveau du thymus, dans l'activité des cellules immunocompétentes (cellules B et T, cellules dendritiques) et dans l'antigénicité de la thyroglobuline. Même si la corrélation entre hypothyroïdies iodo-induites et immunité antithyroïdienne apparaît évidente, les anticorps antithyroïdiens ne possèdent pas en eux-mêmes d'effet inhibiteur de l'organification de l'iode. On n'a pas d'information précise sur le rôle fonctionnel des anticorps anti-NIS présents dans 20 % des thyroïdites lymphocytaires.

Effet sur l'apoptose

La libération de radicaux libres favorise la peroxydation (H_2O_2). L'ion peroxyde contribue au stress oxydatif des cellules thyroïdiennes. Les altérations lésionnelles du parenchyme thyroïdien rendent compte possiblement des hypothyroïdies définitives observées après surcharge iodée.

Circonstances (encadré 3.17)

Elles s'observent avec une fréquence particulière en cas de thyropathies auto-immunes : thyroïdites auto-immunes asymptomatiques (10 à 20 % de la population adulte féminine), thyroïdites de Hashimoto ou du post-partum, hyperthyroïdie préalablement traitée par l'iode radioactif. L'enfant et surtout le nouveau-né sont particulièrement vulnérables : même pour des surcharges modérées (4 à 6 fois l'apport physiologique) peuvent s'observer des hypothyroïdies particulièrement délétères à cet âge. La faiblesse de l'apport iodé, comme l'immaturité du système de régulation intrathyroïdienne de l'iode peuvent rendre compte de cette fragilité du tout petit.

Encadré 3.17 Situations d'hypothyroïdie induite par l'iode

Sur glande thyroïde apparemment saine

- Chez le fœtus et le nouveau-né
- Chez l'enfant
- Chez l'adulte
- Dans les maladies chroniques non thyroïdiennes :
  - mucoviscidose
  - bronchopneumopathies obstructives
  - polytransfusés
  - hémodialysés

Sur glande thyroïde pathologique

- Thyroïdites auto-immunes :
  - avec goitre (Hashimoto)
  - sans goitre (asymptomatiques)
- Après thyroïdite subaiguë
- Après thyroïdite du post-partum
- Après maladie de Basedow
- Après thyroïdectomie partielle
- Après dysfonction thyroïdienne iatrogène (interféron α, amiodarone)

En synergie avec des médicaments

- Sulfonamides, sulfodiazines, sulfisoxazole (mucoviscidose)
- Lithium

Évaluations

Il n'existe aucune spécificité de la présentation des hypothyroïdies liées aux surcharges iodées. La sévérité de l'expression clinique et notamment de l'infiltration cutanéo-muqueuse est liée au degré du déficit hormonal, et plus encore à son ancienneté. L'impression de goût métallique dans la bouche est classique, mais très rarement signalée, même dans les surcharges iodées massives. Le goitre est possible mais rare. L'augmentation de la TSH est le signe le plus précoce de la carence hormonale. L'abaissement de la T3 est plus tardif que celui de la T4. La thyroglobuline est élevée. Les titres d'anticorps anti-TPO, anti-Tg apprécient le degré de participation auto-immune.

L'iodurie est élevée dans les surcharges en iode actuelles ou récentes, et se normalise en 24 à 48 heures après urographie ou tomodensitométrie, 3 semaines après cholécystographie, 3 à 4 mois après arrêt des traitements chroniques par amiodarone (1000 mg/semaine) ; elle peut rester augmentée durant des années après lymphographie ou myélographie lipiodolée. La normalisation de l'iodurie précède toujours celle du contenu intrathyroïdien en iode qu'apprécierait mieux la fluorescence X.

Dans les hypothyroïdies liées à l'iode, la fixation de l'iode radioactif est parfois diminuée, en faveur d'une réduction de la masse parenchymateuse fonctionnelle. Plus souvent, elle est normale, voire augmentée, car la pénétration intrathyroïdienne de l'iode est favorisée par l'augmentation de la TSH et la réduction des produits iodés organifiés (XI); la visualisation scintigraphique du parenchyme thyroïdien est alors possible. Le test de chasse des iodures par le perchlorate révèle l'afflux passif de l'iode radioactif non organifié; sa positivité authentifie le trouble acquis de l'organification à l'origine de l'hypothyroïdie (figure 3.26).

L'échographie apprécie les dimensions, l'échogénicité et le flux vasculaire du parenchyme thyroïdien. Le caractère hypo-échogène de la glande et l'augmentation discrète du débit vasculaire sont possibles.

Traitement

L'apport d'hormone thyroïdienne se justifie parfois transitoirement ou plus définitivement.

Hyperthyroïdie liée aux surcharges iodées

Elles constituent jusqu'à 6 % et même 15 % des causes d'hyperthyroïdies dans certaines séries. De gros efforts sont faits pour en comprendre les mécanismes, définir sur des bases rationnelles les choix thérapeutiques, et en dégager le pronostic.

Mécanismes

Découvert en France par le pharmacien Courtois en 1811, l'iode a été utilisé dans le traitement des goitres par Coindet à Genève dans les années qui ont suivi : avec succès, mais au prix de six cas d'état thyréotoxique parfois sévère parmi les 150 patients traités. Durant plus d'un siècle et même jusqu'à nos jours les effets bénéfiques ou délétères de l'iode n'ont cessé de faire l'objet de controverses et de polémiques. Leurs mécanismes sont longtemps demeurés imprécis. Kocher a beaucoup ajouté à la confusion en parlant en 1910 de Jod Basedow, alors que la plupart des thyroïdologues ont bien souligné la spécificité des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées. Le rôle de l'iode (médicamenteux ou à l'occasion des examens radiographiques) a été assez volontiers admis dans la révélation ou l'accentuation d'hyperthyroïdies chez des sujets porteurs de goitres nodulaires ou chez les anciens basedowiens. C'est en 1975 que Savoie a imposé, sur des bases cliniques, scintigraphiques et histologiques, le concept de thyrotoxicoses iodo-induites survenant sur glande apparemment saine. Celles-ci sont responsables d'états thyréotoxiques très purs, sans goitre, sans atteinte oculaire, spontanément réversibles après quelques semaines ou quelques mois, parfois suivis d'une phase d'hypothyroïdie transitoire. Cette dualité évolutive est analogue à celle observée au cours des thyroïdites subaiguës de De Quervain (douloureuses et fébriles, réactionnelles à une agression virale), des thyroïdites du post-partum (silencieuses et d'origine auto-immune).

Dès lors, et particulièrement à l'occasion des constatations effectuées chez les patients soumis à l'amiodarone, s'est imposé un démembrement en deux types d'hyperthyroïdies liées à l'iode (tableau 3.10) :

- type I : survenant sur glande ordinairement pathologique, où l'accroissement de la disponibilité en iode accroît la capacité de synthèse hormonale (mécanisme fonctionnel);
- type II : constituée sur glande ordinairement normale, où la charge iodée dilacère la structure vésiculaire thyroïdienne, libère dans la circulation le contenu hormonal, se réduit spontanément parfois au prix d'un hypofonctionnement thyroïdien correspondant à la réparation de l'épithélium (mécanisme lésionnel de « thyroïdite iodée »).

Circonstances

Elles sont résumées dans l'encadré 3.18.

Elles ont été constatées sous forme de véritables épidémies lorsqu'on a entrepris en Tasmanie, au Brésil, en République démocratique du Congo, au Zimbabwe l'introduction de sel

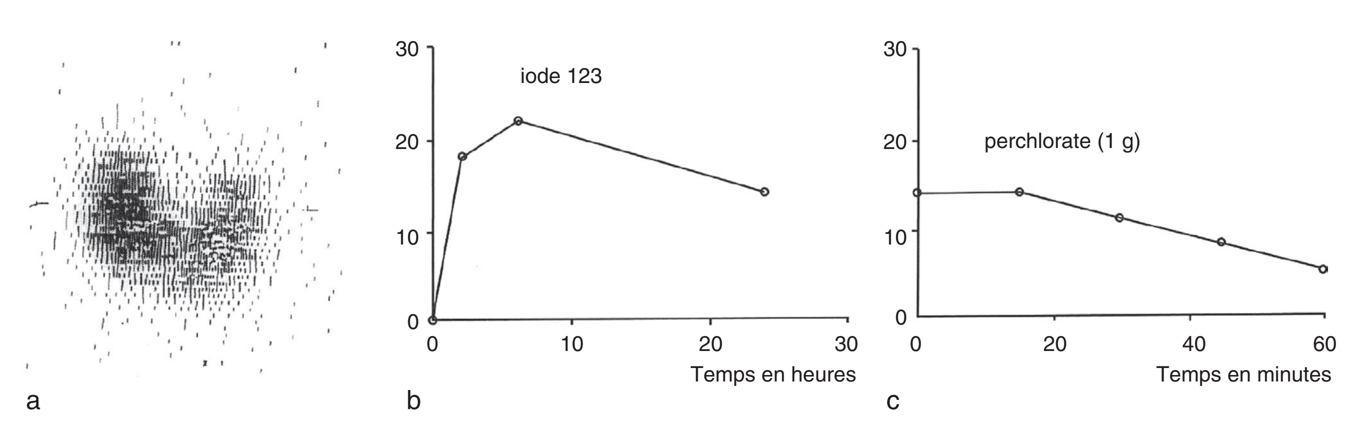


Figure 3.26 Fixation thyroïdienne au cours d'une hypothyroïdie induite par l'amiodarone : évidence d'un trouble de l'organification. En dépit de l'hypothyroïdie et de la surcharge en iode, la fixation de l'iode radioactif est conservée (**a**), ce qui autorise la parfaite visualisation du parenchyme thyroïdien en scintigraphie (**b**). En effet, la pénétration intrathyroïdienne de l'iode n'est pas altérée dans cette situation. Bien au contraire, elle est stimulée d'une part par l'augmentation de la TSH, d'autre part par la baisse des produits iodés organifiés (XI) qui rétrocontrôlent l'entrée de l'iode. Le perchlorate (500 mg ou 1 g *per os* ici délivré à la 24e heure) agit simplement en inhibant compétitivement la pénétration intrathyroïdienne de l'iode. L'iode radioactif qui a déjà pénétré dans la glande thyroïde ne peut suivre la voie habituelle de l'organification (bloquée du fait de l'excès d'iode), et de la synthèse hormonale. De ce fait, se révèle son efflux passif (**c**).

Tableau 3.10 **Mécanismes théoriques des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées.**

	Type I : thyroïde hyperfonctionnelle	Type II : thyroïdite iodée
Mécanisme	Synthèse hormonale accrue	Libération hormonale par dilacération de la structure vésiculaire
Délai de survenue	Plutôt précoce	Plutôt retardée
État de la thyroïde	Souvent goitre diffus ou nodulaire	Souvent normale
Fixation de l'iode 123	Préservée	Nulle
Cartographie	Possible	Blanche
Écho-Doppler	Aspect hypervasculaire (grades 1, 2, 3)	Aspect hypo-échogène hypovasculaire (grade 0)
Pronostic	Régression spontanée habituelle Hyperthyroïdie prolongée possible	Régression spontanée habituelle Hypothyroïdie secondaire transitoire possible
Traitement	Antithyroïdiens de synthèse. Éventuellement $KClO_4$. Doses itératives d'iode 131	Corticoïdes

Encadré 3.18 **Situations d'hyperthyroïdie induite par l'iode**

- Supplémentation iodée pour goitre endémique par carence iodée
- Administration d'iode à des sujets atteints de maladie de Basedow en phase de rémission à distance du traitement antithyroïdien, ou souffrant d'ophtalmopathie en apparence isolée (syndrome de Means)
- Administration d'iode sur glande pathologique (notamment dans les régions de carence iodée relative)
  - goitre multinodulaire
  - nodule captant
  - goitre simple
- Administration d'iode sur glande en apparence saine

iodé pour assurer la correction de la carence iodée, prévenir les goitres, les retards staturaux et mentaux, et le crétinisme. En Europe occidentale, les goitres multinodulaires, les nodules palpables occultes captant les isotopes, les maladies de Basedow méconnues ou en rémission constituent des circonstances propices à la survenue des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées. Mais l'intégrité morphologique et fonctionnelle du parenchyme thyroïdien n'exclut nullement leur survenue. Les surcharges iodées peuvent être massives et prolongées depuis plus de 10 ans (traitement par l'amiodarone qui détermine des thésaurisations) ou mineures (une seule injection d'un agent de contraste radiographique). Le délai d'apparition est donc de quelques jours à quelques mois ou années après le début de la surcharge iodée.

Tableau 3.11 **Principales sources de surcharge iodée*.**

Traitements oraux	
Amiodarone : Cordarone®, Corbionax®	75 mg/cp
Iodure de potassium à 130 mg	100 mg/cp
Solution de Lugol	6,3 mg/goutte
Hormones thyroïdiennes : Lévothyrox®, L-Thyroxine®, Cynomel®, Euthyral®	L'iode constitue 70 % du poids de la molécule des hormones thyroïdiennes.
Antiseptiques et topiques locaux	
Povidone iodine : Bétadine®	10 mg/mL 40 mg/mL
Alcool iodé, teinture d'iode	
Diprosept®, Locacorte-Vioforme®	
Agents de contraste radiographique	
Hexabrix®, Gastrografine®, Iomeron®, Iopamiron®, Lipiodol ultra-fluide®, Omnipaque®, Optiject®, Optirax®, Telebrix®, Ultravist®, Visipaque®	300–500 mg/cp ou mL
Autres	
Préparations laxatives (dragées Fuca®) Produits diététiques (biscottes aux algues, ailerons de requin…) Toniques généraux (Jouvence de l'Abbé Souriy) Certaines préparations homéopathiques	

* Beaucoup de médications riches en iode (300 spécialités du dictionnaire Vidal il y a 20 ans) ont été retirées de la commercialisation ou modifiées dans leur composition pour éliminer l'apport iodé.

Évaluations

Les hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées n'ont pas d'expression spécifique qui en permette à l'évidence la reconnaissance. Le contexte anamnestique à la recherche d'un contaminant iodé (tableau 3.11) constitue l'argument majeur du diagnostic. Les évaluations cliniques, biologiques, échographiques, scintigraphiques permettent d'apprécier les facteurs qui ont contribué à l'éclosion des hyperthyroïdies iodo-induites, d'en appréhender les mécanismes et d'orienter les choix thérapeutiques.

L'examen clinique permet de détecter, outre les signes liés à la thyrotoxicose, d'éventuels arguments en faveur d'une affection thyroïdienne préexistante et prédisposante : goitre diffus multinodulaire, nodule isolé, notamment du pôle inférieur d'un lobe repéré lors de la déglutition chez le sujet âgé, signes oculaires œdémateux suggestifs d'ophtalmopathie basedowienne. Ces signes sont plutôt suggestifs d'un mécanisme de type I, mais des phénomènes de thyroïdite iodée (type II) peuvent aussi s'observer sur glande pathologique.

Biologiquement, la baisse du taux de TSH constitue le meilleur indicateur de l'état thyréotoxique, même fruste ou débutant. En toutes circonstances, l'hyperhormonémie thyroïdienne prédomine sur la T4. Ceci s'explique par la disponibilité accrue en iode, éventuellement la libération du contenu vésiculaire (plus riche en T4 qu'en T3), et les altérations de la conversion périphérique de T4 en T3 (en raison des conditions générales, ou nutritionnelles, de prises médicamenteuses). Cette particularité contraste avec l'habituel accroissement du rapport T3/T4 observé au cours de la maladie de Basedow, des nodules hyperfonctionnels. Elle doit conduire à évoquer de principe une hyperthyroïdie liée à une surcharge iodée, au même titre que les situations de libération hormonale au cours des thyroïdites spontanées ou iatrogènes. Les taux de thyroglobuline sont accrus, mais en définitive souvent modestement et sans réel pouvoir distinctif entre type I et type II. Le dosage de l'interleukine 6 a été proposé pour la reconnaissance fine de désordre inflammatoire de la thyroïde.

La scintigraphie thyroïdienne se révèle un élément diagnostique important. Typiquement, la fixation est nulle et ne permet la visualisation d'aucun parenchyme (« scintigraphie blanche ») dans le type II lié aux thyroïdites iodées. La fixation est souvent assez bien préservée dans le type I, permettant d'observer l'image du papillon thyroïdien, et d'apprécier le taux de fixation (de 2 à 5 %) et parfois jusqu'à plus de 10 % (figure 3.27). Bien que ce point soit imparfaitement évalué, l'utilisation de l'iode 123 est sans doute préférable à celle du technétium dans cette évaluation fonctionnelle, et possède un meilleur pouvoir distinctif (l'affinité de la thyroïde est moins forte pour l'iode que pour le technétium). La préservation d'un taux détectable de l'iode n'exclut pas le recours possible à un traitement radio-isotopique.

Le citrate de gallium, électivement capté par les éléments inflammatoires a été proposé pour la reconnaissance des thyroïdites iodées.

L'échographie et l'évaluation des flux vasculaires en Doppler se sont révélées des arguments précieux dans la reconnaissance rapide des mécanismes de l'hyperthyroïdie. La glande est le plus souvent morphologiquement altérée, hypertrophiée, nodulaire, avec une vascularisation accrue, une augmentation du débit dans l'artère thyroïdienne inférieure au cours des types I. Elle contraste avec l'hypo-échogénicité et la faible vascularisation attendue dans le type II.

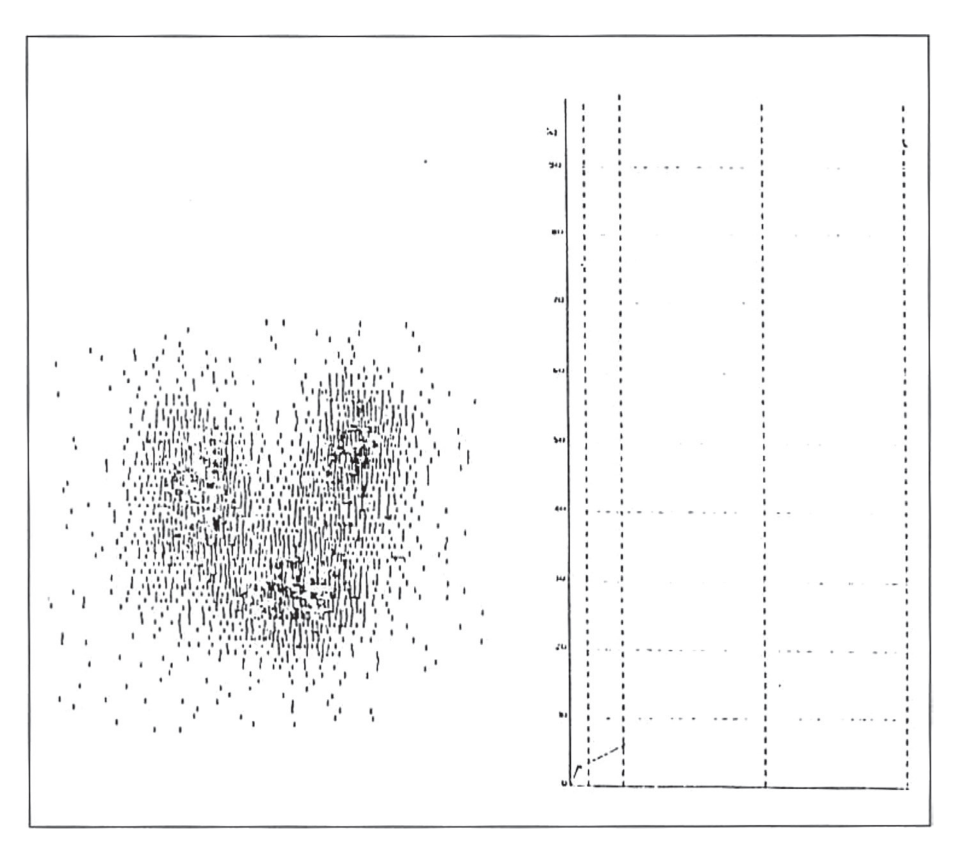


Figure 3.27 **Fixation thyroïdienne au cours d'une hyperthyroïdie liée à l'amiodarone développée sur glande dystrophique : thyroïde hyperfonctionnelle.**

Pronostic

La majorité des hyperthyroïdies liées aux surcharges iodées se corrigent spontanément en quelques jours ou semaines parallèlement à l'éviction de l'agent causal. C'est le cas des états thyréotoxiques transitoires constatés à l'occasion des examens radiographiques utilisant un agent de contraste iodé. Cependant, des hyperfonctionnements prolongés peuvent être constatés lorsque se sont constitués au sein du parenchyme thyroïdien des foyers d'autonomie dont l'hyperactivité est désormais permise par la meilleure disponibilité en iode. Il en est de même lorsque les produits iodés sont à longue demi-vie et s'accumulent au sein de l'organisme (il faut plus d'un an pour que le parenchyme thyroïdien soit débarrassé de l'influence d'un traitement par l'amiodarone).

Il faut tenir compte aussi des situations où l'interruption de l'agent causal ne peut être envisagée (amiodarone dans les situations d'asystolie majeure avec trouble rythmique) et du risque élevé de rechute lorsque la réintroduction d'un agent iodé (amiodarone, agent de contraste radiographique iodé) est nécessaire. Ceci justifie des attitudes préventives (encadré 3.19).

Traitement

Il n'a jamais fait l'objet d'évaluations prospectives précises. Les attitudes partout recommandées sont empiriques, rapportant l'expérience des auteurs. L'interprétation des succès annoncés doit tenir compte de l'habituelle tendance à la correction spontanée de cette variété d'hyperthyroïdie.

L'abstention thérapeutique et la surveillance, éventuellement sous couvert de β-bloquants, sont donc de mise dans la majorité des hyperfonctionnements fortuitement découverts à l'occasion de surcharge iodée récente. Mais certains états thyréotoxiques sévères et gravatifs, particulièrement chez les sujets cardiaques, âgés, ou débilités, justifient sans discussion l'introduction de thérapeutiques visant à réduire le niveau d'imprégnation hormonale. C'est souvent le cas des patients constituant sous amiodarone une hyperthyroïdie franche et progressivement aggravée.

Si l'on fonde le choix thérapeutique sur des bases rationnelles, le recours aux antithyroïdiens (ATS) qui bloquent la synthèse hormonale paraît logique dans le type I. Il faut alors utiliser des fortes doses d'ATS (carbimazole 60 à 80 mg/j, propylthiouracile 12 à 16 cp/j, benzylthiouracile 24 à 32 cp/j), car l'action des ATS est moindre en situation de surcharge iodée. L'association au perchlorate de potassium ($KClO_4$: 1 g/j) qui bloque la pénétration de l'iode a été prônée par certains. La surveillance hématologique en début de traitement est particulièrement indispensable, du fait de la conjonction de ces deux antithyroïdiens.

Dans le type II, ATS et perchlorate n'ont pas d'utilité plus évidente que celle d'un placebo. La corticothérapie (par exemple, prednisone 1/2 mg/kg/j, doublée après 8 jours en cas d'inefficacité, maintenue 8 à 12 semaines) est responsable de succès thérapeutiques parfois spectaculaires. Son efficacité est bien attestée par les récidives qui peuvent s'observer en cas d'interruption précoce après 2 ou 3 semaines.

L'interruption de la surcharge iodée et particulièrement de l'amiodarone est-elle indispensable ? Elle faisait partie des dogmes. Mais l'impossibilité dans certaines circonstances de son interruption a fait prendre conscience que son maintien est possible dans le type I lorsque l'utilisation de l'iode est bloquée par $KClO_4$ et/ou ATS, mais aussi avec moins de certitude dans le type II où le processus de thyroïdite iodée constitue un événement transitoire, de nature autolimitée.

Cependant la distinction entre type I et type II n'est pas toujours aisée, et on évoque la possibilité de formes mixtes. Certaines formes s'avèrent rebelles aux combinaisons thérapeutiques et des décès peuvent survenir dans certaines formes malignes d'hyperthyroïdies liées à l'amiodarone. Le recours au carbonate de lithium (qui réduit la protéolyse de la thyroglobuline), à la colestyramine (qui bloque le cycle

Encadré 3.19 Dysfonctions thyroïdiennes liées à l'amiodarone

Les hyper- et les hypothyroïdies qui surviennent sous amiodarone ne sont pas simplement des dysfonctions liées à l'iode. Il faut tenir compte des particularités de la molécule qui réduit la conversion de T4 en T3 (effet sur la désiodase de type I), s'oppose à la pénétration des hormones dans les cellules et à leur fixation aux récepteurs spécifiques (créant un modèle pharmacologique de résistance aux hormones thyroïdiennes), développe des propriétés α- et β-bloquantes. La longue demi-vie de la molécule et son accumulation tissulaire, la fragilité cardiaque des patients traités expliquent la sévérité particulière des dysfonctions constatées.

Les hypothyroïdies prédominent dans les pays où l'apport iodé est abondant : 13,2 % aux États-Unis, 6,4 % en Europe occidentale et sont favorisées par l'auto-immunité antithyroïdienne. Elles résultent principalement dans les troubles acquis d'organification, et peuvent se corriger spectaculairement par le perchlorate de potassium qui réduit la pénétration thyroïdienne de l'iode, ce qui n'est pas souhaité chez des patients cardiaques. Ordinairement, elles résolvent spontanément lentement et progressivement en plusieurs mois, parallèlement à l'élimination de la médication. Mais le maintien de l'amiodarone et la supplémentation par l'hormone thyroïdienne sont possibles. La survenue secondaire d'une hyperthyroïdie n'est pas exclue.

Les hyperthyroïdies sont plus fréquentes en Europe occidentale (11,9 %) qu'aux États-Unis (1,7 %). La carence iodée relative contribue au développement de foyers d'hyperplasie, autonomes, dont l'hyperactivité se démasque à la faveur de la disponibilité accrue en iode. Qui plus est, un certain nombre d'hyperfonctionnements thyroïdiens (jusqu'à 40 %) constatés sous amiodarone sont en réalité préalables à l'introduction de la médication, révélés par les troubles du rythme. D'où l'absolue nécessité de la mesure de la TSH (et aussi de la palpation cervicale à la recherche d'un goitre ou d'un nodule), avant tout traitement par l'amiodarone. Sa surveillance tous les 6 mois est indispensable : l'augmentation modérée et isolée de la TSH surtout en début de traitement n'a pas nécessairement la signification d'une hypothyroïdie et peut s'expliquer par le seul effet de la molécule. La baisse discrète et isolée de la TSH est parfois transitoire et n'impose pas nécessairement l'arrêt du traitement, mais commande une surveillance rapprochée.

entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes) ou au traitement radio-isotopique (isolément ou sous stimulation par TSH recombinante pour autant qu'une certaine fixation de l'iode 131 l'autorise) aux plasmaphérèses (qui comportent aussi des insuccès) a été évoqué. C'est pourquoi doit être aussi envisagée la possibilité de la thyroïdectomie, *a priori* à haut risque chez les sujets cardiaques, en plein état thyréotoxique. Mais la technique a donné des résultats satisfaisants, au moins dans les séries publiées, et sans qu'on sache réellement ce qu'eût été l'évolution en l'absence d'intervention chirurgicale.

Prévention des dysfonctions thyroïdiennes liées à l'iode

Chez l'enfant nouveau-né et prématuré, le risque majeur est celui de l'hypothyroïdie. Si l'administration de produit iodé est indispensable, la fonction thyroïdienne doit être surveillée et une substitution proposée en cas de défaillance fonctionnelle thyroïdienne.
Les administrations iodées sont susceptibles d'aggraver les hyperthyroïdies non traitées, mais peuvent être réalisées chez les patients soumis aux antithyroïdiens. Chez les patients à haut risque de dysfonctions (anciens basedowiens, goitre multinodulaire) peut se discuter l'opportunité d'un traitement préventif : thyroïdectomie, destruction radio-isotopique de la thyroïde, blocage de la pénétration iodée par le perchlorate : $KClO_4$ (500 mg/j) aussi longtemps que persiste la surcharge iodée.

Conclusion

En dépit des avancées concernant le rôle fonctionnel ou lésionnel joué par l'iode sur l'état thyroïdien, il reste difficile de comprendre pourquoi certains individus tolèrent impunément des doses modérées ou massives d'iode, tandis que d'autres constituent précocement ou tardivement une dysfonction.

Il faut souligner les tendances actuelles à l'éviction de l'iode de nombreux médicaments. Sans doute aussi l'enrichissement progressif de la charge en iode des populations contribuera-t-il à réduire la constitution des foyers d'hyperplasie. Il est important de définir un apport adéquat puisque les doses excessives majorent l'auto-immunité antithyroïdienne.

Thyroïde et grossesse

La grossesse constitue une épreuve pour la thyroïde. La glande thyroïde possède d'importantes capacités d'adaptation qui lui permettent de faire face à l'accroissement des besoins hormonaux, à l'appauvrissement de la charge en iode. Des déséquilibres sont cependant possibles notamment en carence iodée, ou lorsque le parenchyme thyroïdien est fragilisé par une auto-immunité antithyroïdienne. Ces déséquilibres ne sont pas sans conséquence sur la situation maternelle et fœtale.

De ce fait, la pathologie thyroïdienne constitue après le diabète sucré la deuxième cause d'endocrinopathie en cours de grossesse. Un certain nombre de recommandations permettent d'en prévenir ou d'en atténuer les conséquences.

Physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

La glande thyroïde, à partir de l'iode alimentaire, synthétise les hormones thyroïdiennes, la thyroxine ou T4 et la triiodothyronine ou T3. La T4 est produite en totalité par la glande thyroïde. Seuls 20 % de la T3 proviennent d'une sécrétion directe de la glande. La majorité de la T3 circulante est issue de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle squelettique, myocarde, système nerveux, antéhypophyse, graisse brune).

La physiologie thyroïdienne est modifiée au cours de la grossesse par plusieurs facteurs (figure 3.28).

Diminution de la disponibilité en iode

Au cours de la grossesse, les besoins en iode sont accrus par plusieurs mécanismes :

- fourniture d'iode au fœtus par passage transplacentaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes par la

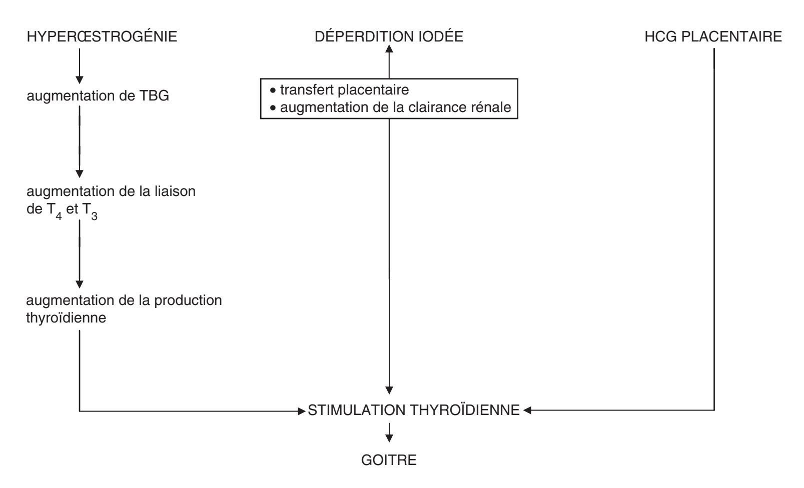


Figure 3.28 Facteurs de la goitrogenèse au cours de la grossesse.

glande thyroïdienne fœtale au cours de la deuxième partie de la grossesse;
- augmentation de la clairance rénale de l'iode sous l'effet de l'augmentation de la filtration glomérulaire. Elle est physiologiquement de 30 mL/min.

Ordinairement, les besoins en iode augmentent pendant la grossesse entre 175 et 200 µg par jour, indispensables pour assurer une fonction thyroïdienne maternelle et fœtale satisfaisante.

Hyperestrogénie

L'hyperestrogénie est responsable d'une augmentation des concentrations sanguines des protéines de transport, surtout de la *thyroxin binding globulin* (TBG), surtout par prolongation de la demi-vie par majoration de la sialylation. L'augmentation de la concentration de la TBG entraîne une augmentation de la liaison de la T4 et de la T3. Cette augmentation survient dès les premières semaines de gestation avec un plateau vers la 20e semaine et les besoins en hormones thyroïdiennes deviennent de ce fait plus importants. La glande thyroïde augmente sa production d'au moins 40 % au premier mois, de 75 % au troisième mois. La concentration de la TBG est double ou triple au 2e trimestre. La concentration de la TBG revient à sa valeur prégestationnelle dans les 4 à 6 semaines du post-partum.

Human chorionic gonadotropin (HCG) placentaire

L'HCG est secrétée par les cellules trophoblastiques du placenta. Elle a un effet thyréostimulant du fait de son homologie structurale avec la *thyroid stimulating hormone* (TSH) dont la sous-unité α est commune. Elle se lie au récepteur de la TSH et stimule les différentes étapes de la production hormonale et la croissance de l'épithélium thyroïdien.

Ainsi le volume thyroïdien est modifié chez 80 % des femmes enceintes et s'accroît de 20 à 130 %, en moyenne de 30 %. Il existe une corrélation positive entre le taux d'HCG et celui de la T4, tandis que la concentration de la TSH évolue en miroir de celle de l'HCG.

Activité de la désiodase placentaire de type 3

Elle augmente la dégradation de T4 en assurant la production de T3 inverse, dénuée d'activité biologique.

Modifications biologiques au cours de la grossesse

Hormones thyroïdiennes

En liaison avec la TBG accrue, les concentrations des formes totales d'hormones thyroïdiennes (T4 et T3) augmentent très précocement en début de grossesse et se stabilisent à un plateau proche de 1,5 fois la normale. Mais les concentrations des formes libres (FT4 ou FT3) varient peu. Néanmoins les taux des formes libres sont à interpréter avec prudence au cours de la grossesse du fait des difficultés méthodologiques liées aux modifications des concentrations protéiques : une baisse de T4 libre sans augmentation de TSH n'a pas la signification d'une hypothyroïdie.

Thyroid stimulating hormone (TSH)

La TSH s'abaisse au 1er trimestre du fait de son homologie structurale avec l'HCG par inhibition compétitive au niveau du récepteur de la TSH. En pratique, 10 à 20 % des femmes enceintes euthyroïdiennes ont en début de grossesse une diminution de la TSH. Il ne faut pas méconnaître alors une hyperthyroïdie que caractériserait l'accroissement de la fT4. Les valeurs de la TSH se normalisent au cours de la deuxième partie de la grossesse. La TSH ne passe pas la barrière placentaire (figure 3.29).

Thyroglobuline

Les modifications de la physiologie thyroïdienne sont responsables d'une augmentation de la concentration de la thyroglobuline.

Anticorps antithyroïdiens

Dix pour cent des femmes en âge de procréer présentent une auto-immunité thyroïdienne dans le cadre d'une thyroïdite auto-immune. Cette dernière est dite asymptomatique en l'absence de goitre et de dysfonction thyroïdienne. La gestation modifie d'une par l'équilibre thyroïdien, d'autre part l'homéostasie immunitaire.

Anticorps anti-Tg et anti-TPO

Six à 20 % des femmes enceintes présentent des titres accrus d'anticorps anti-TPO et/ou anti-TG. Lorsqu'une autre maladie auto-immune est associée, cette fréquence peut atteindre 30 %. Au cours de la grossesse, l'auto-immunité s'atténue progressivement mais s'accroît dans la période du post-partum. Les anticorps anti-TPO peuvent même devenir indécelables à l'approche du terme chez 50 % de ces patientes enceintes. Les anticorps anti-TPO ne représentent pas en eux-mêmes un danger pour la mère ou pour le fœtus même si leur transmission maternofœtale est démontrée.

La présence d'une auto-immunité thyroïdienne (même en l'absence de dysthyroïdie) peut avoir de multiples conséquences (encadré 3.20).

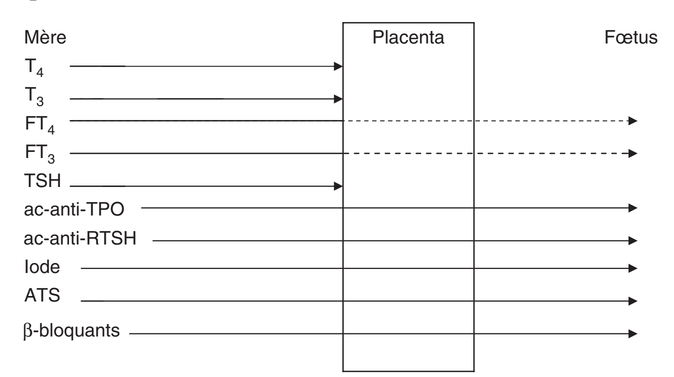


Figure 3.29 État du passage transplacentaire des hormones, des anticorps et des médicaments.

Encadré 3.20 Conséquences de l'auto-immunité antithyroïdienne

- Infertilité (anovulation, troubles des règles)
- Avortements spontanés au cours du 1er trimestre
- Hypothyroïdie précoce
- Thyroïdite du post-partum
- Possible répercussion intellectuelle sur le fœtus et l'enfant
- Dépression du post-partum

Les fausses couches se rencontrent dans 31 % des grossesses. Deux à 4 % des femmes enceintes font deux fausses couches et l'incidence de trois fausses couches est de moins de 1 %. Ces fausses couches sont généralement dues à des facteurs génétiques, anatomiques, infectieux ou endocriniens (diabète, hyperprolactinémie) et environnementaux (tabac, alcool, toxique). Il est actuellement démontré une association entre la présence d'anticorps antithyroïdiens et le risque de fausse couche. Il ne semble pas que ceci s'explique simplement par l'hypothyroïdie subclinique plus fréquente en début de grossesse chez les femmes souffrant de thyroïdite auto-immune.

Les taux d'anti-TPO élevés pendant le 1er trimestre prédisposent fortement à l'apparition d'une thyroïdite après l'accouchement. Cette observation pourrait justifier la recherche des anticorps anti-TPO en début de grossesse d'autant plus que des épisodes récidivants ont été décrits dans les grossesses suivantes. En revanche, il n'existe pas d'argument actuel pour recommander une substitution systématique chez les patientes euthyroïdiennes ayant des anticorps anti-TPO. Par contre, une surveillance de la TSH s'impose au cours des 1er et 3e trimestres et dans la période du post-partum les 6 premiers mois.

Anticorps antirécepteurs de la TSH (encadré 3.21)

Le taux des anticorps antirécepteurs de la TSH (anti-RTSH) diminue tout au long de la grossesse. Ils franchissent le placenta (voir figure 3.29) et chez les patientes souffrant de maladie de Basedow, ils peuvent être responsables de dysthyroïdies fœtales et néonatales.

Le titre des anticorps anti-RTSH chez la mère est prédictif du risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale.

Iodurie

Les besoins en iode augmentent au cours de la grossesse, de manière à faire face à la production d'hormones thyroïdiennes maternelles et fœtales. Lors des enquêtes épidémiologiques, l'iodurie des populations étudiées reflète l'apport quotidien en iode.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il y a carence lorsque l'iodurie médiane est inférieure à 100 μg/j. Les besoins en iode pendant la grossesse doivent être entre 175 et 200 μg/j pour assurer une fonction thyroïdienne maternelle et fœtale satisfaisante.

Il est clair que la France reste une zone de carence iodée relative. Cette situation est défavorable au cours de la grossesse en raison des répercussions potentielles sur le neurodéveloppement fœtal. Sans parler des situations extrêmes de crétinisme endémique par carence iodée majeure, il est maintenant bien admis que la déficience iodée est un facteur de goitrigenèse et d'hypothyroïdie fruste maternelle et fœtale conduisant à un déficit neurologique mesurable chez l'enfant. Il est démontré par plusieurs études que l'apport iodé est le plus souvent inférieur à 100 μg/L en l'absence de supplémentation, confirmant donc la carence en iode dans notre population.

Dans ce contexte, un supplément d'iode systématique des femmes enceintes est à envisager dès le début de grossesse et au cours de l'allaitement.

Encadré 3.21 Indications du dosage des anticorps anti-RTSH

- Maladie de Basedow traitée lors du diagnostic de grossesse (déterminations à réaliser au cours des 1er et 3e trimestres de gestation)
- Antécédent de maladie de Basedow prégestationnelle antérieurement traitée par iode radioactif ou chirurgie. Pas d'indications si antécédent de maladie de Basedow guérie par les antithyroïdiens de synthèse
- Hyperthyroïdie apparue au cours de la grossesse
- Hyperthyroïdie apparue dans le post-partum
- Antécédent de maladie de Hashimoto

Modifications morphologiques de la thyroïde au cours de la grossesse

L'accroissement du volume thyroïdien au cours de la grossesse a été authentifié et quantifié par l'échographie. L'augmentation est plus importante en cas de carence iodée. D'autres facteurs interviennent comme les œstrogènes, l'hormone de croissance.

Hypothyroïdie et grossesse

On estime à plus de 2 % la proportion des femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie ; la fréquence des hypothyroïdies traitées préalablement à la grossesse avoisinerait 0,3 % des grossesses. Cette situation a longtemps été méconnue et négligée.

Les besoins en hormones thyroïdiennes s'expriment dès le tout début de la grossesse. Elles interviennent dans l'ontogenèse cérébrale, et l'impact sur le fœtus et le nouveau-né des carences en hormones thyroïdiennes maternelles peut être grave. Ceci justifie la reconnaissance et la prise en charge thérapeutique précoces, des mesures préventives, sinon prochainement un dépistage.

Étiologies

Différents facteurs contribuent à la carence hormonale :

- mécanisme auto-immun dont témoigne la présence d'anticorps anti-TPO ou anti-Tg, l'hypothyroïdie est alors modérée ;
- carence en iode modérée ou sévère ;
- hypothyroïdie connue et précédant la grossesse. Les besoins en hormones thyroïdiennes peuvent s'avérer insatisfaits si la précaution n'a pas été prise de majorer

la posologie du traitement. L'accroissement des besoins hormonaux a été évalué en moyenne de 47 % durant la grossesse avec une disparité entre 20 et 80 %, et quelquefois inexistant dans les formes frustes d'hypothyroïdie par thyroïdite auto-immune.

Diagnostic de l'hypothyroïdie maternelle

Signes cliniques

La reconnaissance clinique de la carence en hormones thyroïdiennes apparaît difficile pendant la grossesse, la plupart des signes étant souvent attribués à la grossesse elle-même telles la fatigue, la constipation, les crampes musculaires, la rétention hydrique, la prise pondérale. Néanmoins une bradycardie doit attirer l'attention.

Mais le plus souvent l'hypothyroïdie est complètement asymptomatique, biologiquement découverte.

Signes biologiques

Le diagnostic est affirmé par une augmentation de la TSH alors que la concentration de T4 libre reste dans la limite de la normale chez 20 % de patientes enceintes.

Cependant du fait de la diminution physiologique de la TSH en début de grossesse, une TSH supérieure à 2 mU/L est suffisante pour évoquer ce diagnostic. Dans la plupart des cas, la FT4 reste dans les normes, mais elle peut être abaissée.

Conséquences maternelles de l'hypothyroïdie (encadré 3.22)

La plupart des femmes présentant des complications au cours du 1er trimestre ont un titre d'anticorps antithyroïdiens élevé. Cependant, des grossesses non compliquées dans des formes d'hypothyroïdie sévères ont été décrites.

Conséquences fœtales de l'hypothyroïdie maternelle

Physiologie thyroïdienne fœtale

L'ontogenèse de la thyroïde fœtale débute entre la 10e et la 12e semaine de grossesse et s'achève après la naissance. La T4 n'est pas sécrétée par le fœtus avant la 18e ou la 20e semaine.

Les hormones thyroïdiennes sont précocement indispensables au développement cérébral et sont impliquées dans la neurogenèse, la migration neuronale, la myélinisation, la synaptogenèse, la formation des axones, la régulation de la neurotransmission.

Encadré 3.22 Conséquences maternelles de l'hypothyroïdie

- Hypertension artérielle
- Prééclampsie
- Avortements prématurés
- Fausses couches
- Anémie
- Hémorragie du post-partum

Au cours des 1er et 2e trimestres de grossesse, les besoins en hormones thyroïdiennes du fœtus sont essentiellement assurés par la mère et dépendent du passage transplacentaire des hormones.

Hypothyroïdies fœtales

L'hypothyroïdie néonatale a une incidence de 1 pour 4 000 naissances. Un développement thyroïdien anormal : agénésie, hypoplasie ou glande ectopique, ou des erreurs dans la biosynthèse hormonale résument les causes d'hypothyroïdie congénitale.

Les causes d'hypothyroïdie fœtales et/ou néonatales secondaires à une cause maternelle sont plus rares : 1 sur 100 000 naissances. Elles peuvent s'expliquer par : un déficit iodé modéré ou sévère ; le transport d'origine maternelle d'anticorps antirécepteurs de la TSH à activité bloquante, de médicaments iodés, de lithium, de drogues à activité antithyroïdienne responsables d'une hypothyroïdie transitoire. Un traitement par iode radioactif peut induire une hypothyroïdie définitive et bien sûr ce traitement est contre-indiqué chez la femme enceinte.

L'hypothyroïdie peut être permanente ou transitoire disparaissant après la naissance. Le développement du fœtus est le plus souvent normal sans séquelle à la naissance.

Le déficit en hormones thyroïdiennes chez le fœtus durant le 1er trimestre peut aussi engendrer un petit poids de naissance, un déficit intellectuel modéré à sévère : QI plus bas que la moyenne, développement plus lent du langage, performances scolaires inférieures, ainsi qu'un déficit moteur spastique plus ou moins prononcé.

La carence iodée sévère pendant la grossesse est la cause la plus fréquente de dysfonctions thyroïdiennes fœtales entraînant des retards mentaux. La carence iodée endémique est responsable d'une hypothyroïdie maternofœtale qui peut être sévère chez ces enfants issus de ces grossesses, un retard mental pouvant être sévère, une diplégie spastique et une surdité congénitale.

Hyperthyroïdies fœtales

Quelques rares cas d'hyperthyroïdie fœtale ont été décrits chez des patientes enceintes atteintes de thyroïdite de Hashimoto (liés au passage transplacentaire d'anticorps anti-RTSH se comportant comme des anticorps stimulants).

Prise en charge thérapeutique maternelle

Prévention

Carence iodée

Le but est de traiter le déficit préventivement avant ou au tout début de la grossesse pour permettre l'augmentation la production thyroïdienne avant le 2e trimestre et prévenir les complications.

L'OMS recommande 200 µg/j d'apports en iode. La consommation de lait, aussi de sel marin enrichi (Cérébos® iodé, La Baleine®), de fruits de mer, de certains poissons y

contribue, mais insuffisamment puisqu'il est conseillé de réduire la consommation de sel durant la grossesse. D'où l'opportunité pratique d'une supplémentation iodée systématique (100 µg/j, soit 1 cp à 130 µg d'iodure de potassium) actuellement seulement disponible dans des compléments nutritionnels adaptés à la grossesse, à prendre idéalement avant la conception, tout au long de la grossesse et de la période d'allaitement.

Besoins en hormones thyroïdiennes

Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent chez environ 80 % des patientes. Si l'hypothyroïdie est connue avant la grossesse, il est en pratique recommandé : d'augmenter d'environ 30 % l'apport en hormones thyroïdiennes dès qu'a été obtenue la confirmation de la grossesse ; de vérifier après 6 semaines la normalité des taux de TSH ou de procéder à une adaptation de la posologie.

Diagnostic précoce

Un dosage de TSH, éventuellement des anticorps anti-TPO est à recommander avant la 12e semaine de grossesse, en cas d'antécédent personnel ou familial de thyropathie. On recommande de traiter si la TSH est supérieure à 2,5 mU/L.

Traitement de l'hypothyroïdie maternelle

Le traitement substitutif assure un déroulement normal de la grossesse et contribue au développement psychomoteur de l'enfant.

En cas d'hypothyroïdie, il faut débuter immédiatement un traitement substitutif à une posologie de 1,8 à 2,2 µg/kg/j, soit une dose supérieure à celle utilisée en l'absence de grossesse. La posologie sera ajustée en fonction de la réévaluation de la TSH après 6 semaines. La surveillance sera maintenue tout le long de la grossesse et durant la période du post-partum.

Allaitement

Le traitement par hormones thyroïdiennes est autorisé pendant l'allaitement.

Prise en charge de l'hypothyroïdie fœtale

Le traitement rapide doit permettre une maturation cérébrale et un développement normaux du fœtus. Dans des circonstances exceptionnelles documentées d'hypothyroïdies graves *in utero*, une injection intra-amniotique de thyroxine peut se faire dès 29 semaines de gestation.

Hyperthyroïdie et grossesse

Cette situation concerne 1 à 3 % des grossesses. La prévalence de l'hyperthyroïdie cliniquement exprimée est estimée à 0,2 %. Après l'accouchement, on rencontre surtout des exacerbations de maladie de Basedow et la thyroïdite du post-partum.

Étiologies des hyperthyroïdies

Comme dans la population générale, les différentes causes d'hyperthyroïdies peuvent s'observer, mais la maladie de Basedow en est la plus commune.

Les causes plus spécifiques à la grossesse sont représentées par les tumeurs placentaires, l'hyperthyroïdie gravidique ou gestationnelle transitoire, dont l'*hyperemesis gravidarum* est une variante, la thyroïdite du post-partum dans sa forme hyperthyroïdienne.

Diagnostic de l'hyperthyroïdie maternelle

La reconnaissance de l'hyperthyroïdie gestationnelle maternelle n'est pas simple du fait des signes sympathiques de grossesse pouvant mimer la thyréotoxicose. La perte de poids peut être masquée par la prise pondérale habituelle de la grossesse.

La présence d'un goitre, d'une tachycardie supérieure à 100 battements par minute et persistante, la médiocrité de la prise pondérale ou l'amaigrissement, l'onycholyse doivent faire évoquer le diagnostic.

On s'attachera à rechercher une ophtalmopathie basedowienne, un myxœdème prétibial, des antécédents familiaux de thyropathies (notamment chez la mère), de traitement par iode 131 ou de chirurgie cervicale, de pathologies auto-immunes.

Hyperthyroïdie gestationnelle transitoire

C'est la première cause d'hyperthyroïdie pendant la grossesse et sa prévalence avoisine 2 %.

Elle est liée à la stimulation directe de la thyroïde maternelle par l'HCG. La sévérité clinique est fonction de l'amplitude du pic de l'HCG, notamment à la fin du 1er trimestre. Ceci explique sa fréquence plus importante en cas de grossesse gémellaire.

La prescription d'un antithyroïdien est ordinairement inutile (du fait de la discrétion des signes cliniques) et non souhaitable (du fait du risque d'hypothyroïdie *in utero* par transfert transplacentaire de la médication). On peut éventuellement s'aider d'une médication β-bloquante (exemple propranolol 20 mg toutes les 8 heures) si les signes sont invalidants.

Hyperemesis gravidarum

Elle est décrite en début de grossesse, fréquemment entre la 6e et la 9e semaine de gestation.

Une hyperthyroïdie est présente dans deux tiers des cas, assez bien corrélée avec les taux d'HCG et la gémellarité. Elle s'associe à des vomissements incoercibles, responsables de troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique) avec perte de poids supérieure à 5 %, déshydratation, cétonurie, anomalies fonctionnelles hépatiques dans 20 % des cas. Il n'y a pas de goitre et pas d'anticorps anti-RTSH. Les taux d'HCG sont généralement supérieurs à 200 000 U/L, et le degré de l'hyperthyroïdie est apprécié par l'augmentation des concentrations de FT3, FT4.

La sévérité clinique peut justifier l'hospitalisation pour réhydratation parentérale, correction hydroélectrolytique, supplémentation vitaminique (apport de thiamine), antiémétique. Un soutien psychologique peut être utile. Ordinairement, l'amélioration clinique et biologique constatée est parallèle à la baisse du taux de l'HCG l'euthyroïdie est obtenue après 16 à 20 semaines de gestation.

Si les mesures symptomatiques s'avèrent peu efficaces, la prescription d'un antithyroïdien (dérivé du thiouracile) est proposée, à posologie modeste, et réduite dès que possible car elle n'est pas sans conséquence pour la fonction thyroïdienne fœtale.

Hyperthyroïdie par mutation du récepteur de la TSH hyperaffine pour l'HCG (maladie de Rodien)

Un cas d'hyperthyroïdie gestationnelle familiale a été décrit, correspondant à une mutation activatrice du récepteur de la TSH. Celui-ci s'est révélé électivement hyperaffine pour l'HCG sans modification de l'affinité pour la TSH. L'hyperthyroïdie et les vomissements ont persisté tout au long de la grossesse. La situation s'est normalisée après l'accouchement et a récidivé à chaque grossesse. La mère de la patiente avait une histoire clinique similaire.

Hyperthyroïdie par tumeurs placentaires

L'hyperthyroïdie s'observe dans environ la moitié des môles hydatiformes, dont la prévalence est estimée à 1/1 500 à 1/2 000 grossesses en Europe et aux États-Unis, 1/100 à 1/500 grossesses en Asie. Les choriocarcinomes placentaires sont beaucoup plus rares. Ces tumeurs produisent des quantités très élevées (> 300 U/mL) ou considérables d'HCG, dont les modifications moléculaires (diminution de la teneur en acide sialique), et expliqueraient une très forte affinité pour le récepteur de la TSH.

L'hyperthyroïdie est parfois modérée, se résumant à une tachycardie, ou plus importante. La môle hydatiforme prend le masque d'une grossesse à volume utérin excessif pour le terme, avec vomissements, métrorragies dans un tiers des cas. Les choriocarcinomes avec hyperthyroïdie s'observent souvent à un stade avancé de diffusion métastatique.

L'hyperthyroïdie est contrôlée par le traitement de la tumeur primitive : exérèse chirurgicale de la môle. Les choriocarcinomes sont très chimio-sensibles.

Hyperthyroïdies par maladie de Basedow

La prévalence de la maladie de Basedow au cours de la grossesse est estimée à près de 2 %. Chez les femmes en âge de procréer, c'est l'étiologie la plus fréquemment rencontrée.

Évolution naturelle

L'hyperthyroïdie est exacerbée lors du 1er trimestre du fait de l'action thyréostimulante de l'HCG. À partir du 2e trimestre, l'expression de la maladie s'atténue du fait de l'immunotolérance, ce qui permet l'arrêt du traitement antithyroïdien dans un tiers des cas au 3e trimestre.

Dans le post-partum immédiat et jusqu'à 12 mois, la surveillance hormonale doit être particulièrement attentive car des rebonds d'auto-immunité peuvent être à l'origine de thyroïdites du post-partum, de rechutes de la maladie de Basedow, ordinairement à partir du 5e–6e mois.

Les complications liées à l'hyperthyroïdie pendant la grossesse, qu'elles soient maternelles, fœtales ou néonatales, justifient l'étroite collaboration entre obstétricien, endocrinologue et pédiatre.

Diagnostic maternel

La maladie de Basedow associe classiquement une hyperthyroïdie, avec un goitre diffus homogène, vasculaire et une orbitopathie. La maladie de Basedow est statistiquement associée à d'autres maladies auto-immunes (maladie de Biermer, vitiligo, diabète de type 1…) qu'il conviendra de rechercher, comme la présence d'anticorps anti-RTSH.

Conséquences maternelles de l'hyperthyroïdie

(encadré 3.23)

Encadré 3.23 Conséquences maternelles de l'hyperthyroïdie (21 % des cas)

- Prééclampsie
- Fausses couches spontanées et accouchements prématurés
- Décompensations cardiaques de cardiopathies congestives
- Ruptures placentaires
- Anémie
- Infections plus fréquentes
- État de thyréotoxicose sévère

Conséquences fœtales de l'hyperthyroïdie

(encadré 3.24)

Encadré 3.24 Conséquences de l'hyperthyroïdie maternelle chez le fœtus

- Retard de croissance intra-utérin
- Hydrops
- Défaillance cardiaque
- Craniosynostose
- Accélération de la motilité fœtale et de la maturation osseuse
- Goitre fœtal avec dystocie mécanique par déflexion de la tête et sténose trachéale
- Prématurité (53 %)
- Hyperthyroïdie fœtale et néonatale (0,1 à 0,2 % à l'accouchement)
- Mort néonatale (24 %)
- Malformations congénitales (anencéphalie, fente palatine, imperforation anale) : 6 % chez les mères non traitées, 1,7 % chez les mères traitées

L'hyperthyroïdie fœtale et ou néonatale est rare avec une incidence de 1/4 000 à 40 000. La thyréotoxicose congénitale chez les prématurés est rare (environ une grossesse sur 70). Le risque relatif de petit poids de naissance augmente avec

l'obtention tardive de l'euthyroïdie. Cette hyperthyroïdie est liée au passage transplacentaire des anticorps anti-RTSH. Le titre des anticorps anti-RTSH maternels est prédictif du risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale. Le risque apparaît pour un taux d'anticorps qui est trois à cinq fois supérieur à la norme.

La mortalité néonatale par insuffisance cardiaque atteint 15 à 25 %, justifiant la mise en route précoce d'un traitement chez le nouveau-né.

L'hyperthyroïdie néonatale retardée se manifeste par une tachycardie supérieure à 170 battements par minute, l'absence de prise de poids, une érythrose, une insuffisance cardiaque.

L'échographie fœtale est recommandée dès le 5e mois de grossesse. Elle permet de rechercher les signes d'hyperthyroïdie fœtale. Le goitre fœtal peut être lié soit à l'apport des antithyroïdiens de synthèse (goitrigènes) chez la mère soit aux passages des anticorps anti-RTSH. L'étude Doppler permet de rechercher une hypervascularisation de la thyroïde fœtale.

Si le monitoring fœtal révèle une tachycardie supérieure à 170 battements par minute, il peut justifier la réalisation d'une échographie cardiaque fœtale.

L'intérêt du dosage de la TSH dans le liquide amniotique par amniocentèse reste controversé. Dans certains cas, une cordocentèse pour le dosage des hormones thyroïdiennes peut être réalisée entre 25 et 27 semaines de gestation. La cordocentèse n'est pas dénuée de risques : perte fœtale dans 2,7 % des cas, bradycardie fœtale dans les 24 h suivant la ponction, mort fœtale *in utero* dans moins de 1 % des cas, hématome rétroplacentaire, accouchement prématuré, chorioamniotite. Elle est particulièrement indiquée pour préciser le mécanisme d'apparition du goitre fœtal et adapter les doses d'antithyroïdiens de synthèse chez la mère.

Le devenir fœtal est directement lié au contrôle de l'hyperthyroïdie. Après l'accouchement, l'effet des antithyroïdiens de synthèse disparaît et l'hyperthyroïdie néonatale est spontanément résolutive après 3 à 12 semaines avec la diminution spontanée des anticorps anti-RTSH maternels.

Traitement maternel

Compte tenu des effets de l'hyperthyroïdie sur la grossesse, il vaut mieux conseiller à la femme traitée pour maladie de Basedow qui désire être enceinte, d'attendre que sa fonction thyroïdienne soit stabilisée. Cependant la découverte d'une maladie de Basedow lors d'une grossesse, comme la survenue d'une grossesse chez une basedowienne traitée ne doivent pas conduire à une interruption thérapeutique de grossesse.

La prise en charge thérapeutique doit être précoce, l'objectif étant d'obtenir l'équilibre maternel et fœtal.

Différents antithyroïdiens de synthèse (ATS)

Les propylthiouracile (Propylex®), bensylthiouracile (Basdène®), thiamazole (Thyrozol®) et carbimazole (Néomercazole®) ont une pharmacodynamie similaire. Les dérivés du thiouracile sont réputés responsables d'un moindre passage transplacentaire du fait de leur liaison aux protéines plasmatiques (voir figure 3.29). Un rôle tératogène des ATS est évoqué, même si leur imputabilité directe n'a pas été démontrée.

On a fait état d'aplasie du cuir chevelu *(aplasia cutis)*, de malformations (atrésie choanale, atrésie œsophagienne, fistule œsotrachéale, hernie diaphragmatique, anomalies du septum interventriculaire, dysmorphie faciale, omphalocèle). Ces embryopathies sont non spécifiques. Toutes ont été constatées sous méthimazole, jamais sous PTU.

En pratique

Si le diagnostic est posé avant 7 semaines d'aménorrhée (SA), on préférera le PTU ou le benzylthiouracile. Si la mère reçoit du thiamazole ou du carbimazole, celui-ci sera remplacé par le PTU.

Si la grossesse est diagnostiquée après 7 SA et que la patiente reçoit déjà du thiamazole ou du carbimazole, celui-ci peut être poursuivi.

Un contrôle biologique est recommandé toutes les 2 à 4 semaines, l'euthyroïdie étant généralement obtenue dès la 3e à la 8e semaine de traitement. Il faut recourir à une dose faible d'ATS, à ne pas associer à la L-Thyroxine® qui traverse peu la barrière placentaire contrairement aux ATS.

La recommandation habituelle est de maintenir une T4 libre dans le tiers supérieur de la norme. Le but est d'atteindre la posologie minimale d'ATS, de l'ordre de 50 mg pour le PTU et 5 mg pour le carbimazole, permettant l'arrêt du traitement au 3e trimestre dans 30 % des cas. Une dose de plus de 200 mg de PTU risque d'induire un goitre chez le fœtus. La persistance de taux élevés d'anticorps anti-RTSH justifie la poursuite du traitement, afin de diminuer le risque de récurrence en fin de grossesse ou dans le post-partum.

Du fait de leur passage transplacentaire, les β-bloquants peuvent être responsables de troubles de la croissance intra-utérine, d'un travail prolongé, d'une bradycardie néonatale, d'hypotension, d'hypoglycémie avec hyperbilirubinémie néonatale. Leur usage doit être exceptionnel et n'est pas recommandé au long cours. On utilisera préférentiellement les β-bloquants non cardiosélectifs comme le propranolol à la posologie de 20 à 40 mg/j pour initialement maintenir la fréquence cardiaque de la mère entre 70 et 90/mn.

Compte tenu du risque plus élevé de fausses couches spontanées lors du 1er trimestre, la chirurgie n'est recommandée qu'au 2e trimestre, idéalement avant 22–24 semaines de gestation. Au 3e trimestre s'accroît le risque d'accouchement prématuré. Elle est indiquée en cas d'allergie, de contre-indications aux ATS, de mauvaise compliance, en cas d'inefficacité des ATS, d'anticorps anti-RTSH à titre élevé, de particularités morphologiques du goitre.

La radiothérapie métabolique par iode 131 est formellement contre-indiquée.

Longtemps, l'arrêt de l'allaitement chez les mères traitées par méthimazole dans la crainte de provoquer une hypothyroïdie chez les nouveau-nés était recommandé.

Le PTU et le méthimazole sont tous deux retrouvés dans le lait maternel, le méthimazole à plus forte concentration que le PTU. On recommande ainsi traditionnellement la prescription du PTU.

On a pu montrer que le méthimazole à de faibles posologies (de 5 à 20 mg/j) n'est pas délétère chez les nouveau-nés et le développement des enfants.

La fonction thyroïdienne du nouveau-né doit être surveillée pendant le traitement maternel par ATS.

Traitement de l'hyperthyroïdie fœtale

L'administration d'ATS à la mère permet de traiter le fœtus et de diminuer la production fœtale de T4. L'efficacité du

traitement chez le fœtus est jugée sur la fréquence cardiaque fœtale, la diminution du goitre fœtal, la reprise de la croissance fœtale. L'hyperthyroïdie fœtale si elle existe devra bien entendu être traitée.

Goitres multinodulaires toxiques et adénomes toxiques

Qu'ils soient découverts pendant la grossesse ou déjà pris en charge en prégestationnel, la conduite à tenir est la même qu'en dehors d'une situation de grossesse. Le tableau clinique est représenté par une hyperthyroïdie avec ou sans goitre, nodulaire ou non. Le traitement repose sur des ATS pour obtention de l'euthyroïdie avec les plus petites doses possibles. Si une chirurgie est à envisager, elle aura lieu au 2e trimestre de grossesse.

Goitre simple et grossesse

Il s'agit de situations normofonctionnelles avec hypertrophie thyroïdienne homogène, souple, sans nodules, non cancéreuse favorisée par le tabagisme, une prédisposition génétique, une carence iodée. Le volume du goitre peut se majorer pendant la grossesse de façon tout à fait physiologique. Un traitement par L-Thyroxine® peut être prolongé ou introduit pour réduire ou stabiliser le volume du goitre. On adaptera la posologie de la L-Thyroxine® afin d'obtenir une TSH proche de la limite inférieure des normes avec une fT4 proche de la limite supérieure des normes.

Nodule et grossesse

Un à 2 % des femmes en âge de procréer sont porteuses d'un nodule thyroïdien palpable avec une proportion de 5 à 10 % de cancers parmi ces nodules comme chez les femmes non enceintes. La prévalence des nodules s'accroît avec la parité. La conduite à tenir est la même qu'en dehors de la grossesse, la cytoponction n'est pas contre-indiquée. La chirurgie si elle s'avérait nécessaire ne serait pratiquée qu'au 2e trimestre. La scintigraphie radiométabolique est bien sûr contre-indiquée.

Cancer et grossesse

Si la malignité est suspectée, la thyroïdectomie totale peut se discuter au 2e trimestre. Il s'agira alors d'une décision multidisciplinaire commune avec les anesthésistes, les obstétriciens, les endocrinologues et les chirurgiens.

Thyroïdite auto-immune du post-partum

La thyroïdite du post-partum (TPP) correspond au développement d'un processus auto-immun avec infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien et production d'anticorps antithyroïdiens, essentiellement dirigés contre la TPO.

Elle peut survenir dans les 6 à 12 mois suivant l'accouchement avec des variations d'un pays à l'autre. La prévalence varie de 5 à 9 %. Une relation avec les dépressions du post-partum est discutée.

Trois situationsw s'observent (figure 3.30) : l'hypothyroïdie suit généralement la phase de thyréotoxicose dans les formes diphasiques de TPP (25 %) ; l'hyperthyroïdie transitoire peut être isolée (35 % des cas) ; enfin l'hypothyroïdie peut survenir d'emblée (40 %).

Étiologie

Une thyroïdite auto-immune est souvent constatée, préalable à la grossesse, se marquant par la présence d'anticorps anti-TPO ; 10 % des femmes en âge de procréer ont des anticorps anti-TPO positifs et sont asymptomatiques ; 50 % développeront une thyroïdite auto-immune dans le post-partum. Les manifestations d'auto-immunité s'accroissent dans le post-partum.

Des cas de TPP ont été décrits en l'absence d'auto-immunité, 100 fois moins fréquents. Une nouvelle atteinte est possible, observée jusqu'à 75 % des cas lors des grossesses suivantes.

Diagnostic clinique et thérapeutique

Cette entité a longtemps été sous-estimée du fait des formes frustes.

Forme diphasique

L'hyperthyroïdie survient dans le 2e ou 3e mois du post-partum. La symptomatologie est frustre avec asthénie, palpitations, perte de poids, petit goitre pouvant être facilement négligée dans cette période de post-partum. Elle est le plus souvent suivie le 6e mois d'une phase d'hypothyroïdie dans 65 % des cas avec retour à l'euthyroïdie en quelques semaines.

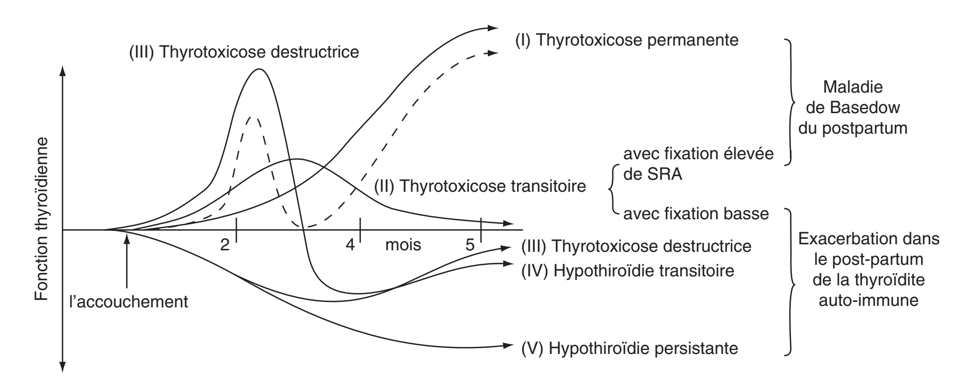


Figure 3.30 **Évolution de la fonction thyroïdienne au décours des accouchements.** Noter les diverses modalités évolutives des thyroïdites du post-partum, et la distinction d'avec la maladie de Basedow. *Source : D'après Amino, Endocr J, 2000.*

Encadré 3.25 **Thyroïde et grossesse : recommandations pratiques**

- L'apport en iode chez les femmes enceintes doit être favorisé. Peuvent y contribuer la consommation de produits de la mer, le choix du mode de cuisson (en papillote, au four à micro-ondes), l'utilisation de sel marin enrichi en iode (sel La Baleine®, sel Cérébos® iodé). Il faudra dès que possible assurer une supplémentation iodée chez les sujets à risque, et sans doute chez toutes les femmes enceintes.
- La surveillance de la TSH est hautement souhaitable avant la conception, et au moins au 1er trimestre de la grossesse en cas de goitre, d'antécédent personnel ou familial de thyropathie.
- Il faut explorer par cytoponction les nodules cliniquement ou échographiquement suspects découverts lors de la grossesse.
- L'augmentation de la posologie du traitement hormonal d'environ 30 % est à recommander dès le début de la conception chez les hypothyroïdiennes soumises à l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.
- Autant que possible, il est bon de ne pas retarder excessivement l'âge des grossesses des femmes exposées aux thyropathies auto-immunes.
- La grossesse est possible chez les basedowiennes (et les anciennes basedowiennes) mais au prix d'une étroite coopération entre endocrinologue, généraliste, obstétricien et pédiatre, si persistent chez la mère des titres accrus d'anticorps antirécepteurs de la TSH.
- Ni le traitement par l'hormone thyroïdienne, ni même les antithyroïdiens de synthèse ne constituent des contre-indications à l'allaitement.

Hypothyroïdie isolée

Elle débute vers le 3e ou 4e mois du post-partum. La symptomatologie est discrète et amène très rarement à consulter avec des signes très peu spécifiques tels que l'asthénie, la constipation. Le goitre est modéré. L'hypothyroïdie peut être spontanément résolutive et peut passer inaperçue. Elle est définitive dans 20 % des cas, ce qu'un taux élevé d'anticorps, la sévérité de l'hyperthyroïdie initiale, la multiparité et les antécédents d'avortements spontanés favorisent.

On institue un traitement par lévothyroxine, maintenu par exemple pendant 6 mois, voire 12 mois. Un arrêt de traitement sera réalisé à l'issue de cette période avec contrôle de TSH 6 à 8 semaines après afin de préciser le caractère définitif ou non de l'hypothyroïdie.

Hyperthyroïdie isolée

L'hyperthyroïdie survient dans le 2e ou 3e mois du post-partum et reste isolée dans 35 % des cas.

L'intensité des symptômes est très variable, et les formes frustes peuvent ne pas être diagnostiquées. L'évolution est pratiquement toujours favorable en quelques semaines, sans nécessiter d'autre traitement que purement symptomatique. On prescrira un β-bloquant, de préférence non cardiosélectif (propranolol en particulier) pendant en général 3 à 6 mois et surveillance au décours de la TSH à 6, 9 et 12 mois pour ne pas méconnaître une hypothyroïdie.

Le diagnostic différentiel repose sur la maladie de Basedow, responsable de 11 % des dysfonctions thyroïdiennes du post-partum. Il peut s'agir d'une rechute de maladie de Basedow préalable à la grossesse ou apparaissant *de novo* : 40 % des maladies de Basedow apparaissent dans le post-partum. Cliniquement, la présence de signes ophtalmologiques, le volume du goitre et la présence d'un souffle traduisant son hypervascularisation sont des éléments en faveur de la maladie de Basedow que confirmera la présence d'un titre accru d'anticorps anti-RTSH.

Conclusion

La thyroïde est soumise à rude épreuve au cours de la grossesse, particulièrement si elle est fragilisée par une prédisposition génétique, une auto-immunité ou une carence en iode. Ceci justifie un certain nombre de recommandations pratiques (encadré 3.25).

À l'heure actuelle, le dépistage systématique n'est pas mis en pratique. Cependant chez les femmes enceintes, l'attention des praticiens doit être constante à la recherche de signes ou de circonstances évocateurs de dysfonctions notamment d'hypothyroïdie, conduisant au dosage de TSH, éventuellement des anticorps anti-TPO, particulièrement dans les zones carencées en iode.

Bibliographie

Goitres simples et nodulaires

Singer PA. Evaluation and Management of the euthyroid nodular and diffuse goiter. In : Contemporary Endocrinology – Diseases of the thyroid. 2nd ed. Humana Press; 2005. p. 217–38.

Wémeau JL. Maladies de la thyroïde. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2010. p. 189.

Wémeau JL et al. Recommandations de la Société française d'Endocrinologie, Presse Med 2011; 40 : 793–826.

Cancers de la thyroïde

Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. Ann Endocrinol 2007; 68(Suppl. 2) : S53–94.

Medullary thyroid cancer : management guidelines of the American Thyroid Association Thyroid; 2009.

Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma : a European perspective in clinical practice. Eur J Endocrinol 2004; 151(5) : 539–48.

Hyperthyroïdies

Orgiazzi J. Traitement de la maladie de Basedow : problématiques actuelles. La Presse Médicale. 2011.

Wémeau JL, Bauters C, D'herbomez M, Perimenis P, Velayoudom FL. Les hyperthyroïdies. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), 2006; Endocrinologie, 10-003-A-10.

Wémeau JL, Carnaille B, Marchandise X. Traitements des hyperthyroïdies. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) 2007; Endocrinologie, 10-003-A-40.

Hypothyroïdies

Hypothyroïdies liées aux surcharges iodées – numéro spécial. Presse Med 2002; 31 : 1670–5.

Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004 ; 363(9411) : 793–803.
Schlienger JL. Hypothyroïdie acquise de l'adulte. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) 2006 ; Endocrinologie, 10-005-B-10.

Thyroïdites

Cardot-Bauters C, Wémeau JL. Thyroïdites. EMC du Praticien, AKOS ; 2006 [3-0490].
Wémeau JL. Maladies de la thyroïde. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010.

Iode et thyroïde

Aurengo A, Leenhardt L, et al. Adaptation de la fonction thyroïdienne à la surcharge iodée. Presse Med 2002 ; 31 : 1658–63.
Bogazzi F, Bartalena L. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. Thyroid 1997 ; 7 : 541–5.
Brennan MD, Heerden JA. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT) : experience with surgical management. Surgery 1987 ; 102 : 1962.
Martino E, Aghini-Lombardi F. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. J Endocrinol Invest 1986 ; 9 : 201–7.
Roti E, Braverman LE. Iodine-induced thyroid diseases. In : Braverman LE, editor. Diseases of the thyroid. Totowa, NJ : Humana Press ; 1997. p. 369.
Wémeau JL. Hypothyroïdies liées aux surcharges iodées. Press Med 2001 ; 31 : 1670.

Thyroïde et grossesse

Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med 2003 ; 138 : 315–8.
Amino N, Tada H, Hidaka Y, Izumi Y. Postpartum Thyroiditis. Endocr J 2002 ; 47(6) : 645–55.
Gharib H, Papini E. Thyroid nodules : Clinical importance, assessment, and treatment. Endocrinol Metab Clin N Am 2007 ; 36 : 707–35.
Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 24–8.
Nodule thyroïdien : recommandations de la Société Française d'Endocrinologie. Presse Med 2011 ; 40 : 793–826.
Wémeau JL, d'Herbomez M, Perimenis P, Vélayoudom FL, Thyroïde et grossesse, EMC, Endocrinologie-Nutrition [10-010-A-10].

Parathyroïdes

PLAN DU CHAPITRE

Bases anatomiques et fonctionnelles

Les parathyroïdes sont anatomiquement annexées à la thyroïde, mais fonctionnellement indépendantes. Elles assurent la production de la parathormone dont l'action est essentiellement hypercalcémiante et hyperphosphaturiante. Elles participent à l'accroissement du remodelage osseux. Leur action s'effectue en synergie avec la vitamine D.

Parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes naissent de l'épithélium dorsal des 3e et 4e poches branchiales vers la 5e semaine de la vie embryonnaire. Les parathyroïdes supérieures sont issues de la 4e poche entobranchiale (qui dans la thyroïde donne également les corps ultimo-branchiaux où s'accumulent les cellules C). Les parathyroïdes inférieures dérivent de l'épithélium dorsal de la 3e poche branchiale (dont l'épithélium ventral constitue l'ébauche thymique).

Vers la 6e semaine de la vie embryonnaire, les parathyroïdes perdent leur connexion avec la paroi pharyngée, migrent jusqu'à la face postérieure de la glande thyroïde. Les parathyroïdes inférieures entraînées vers le bas par l'ébauche thymique croisent les parathyroïdes issues de la 4e proche entobranchiale et viennent reposer sur la partie basse de la thyroïde. Parfois la migration est anormalement basse vers la partie inférieure du cou ou le thorax. Les parathyroïdes supérieures ont une ascension limitée par le croisement (figure 4.1).

Anatomiquement, les parathyroïdes sont des glandes de petit volume (chacune pèse 30 à 50 mg), allongées ou aplaties (8 × 3 × 1 mm), de coloration brunâtre ou chamois et de consistance molle. Elles sont parfaitement encapsulées, clivables de la thyroïde, et reliées par un pédicule vasculonerveux dépendant de l'artère thyroïdienne inférieure, des plexus veineux et lymphatiques cervicaux, du sympathique cervical et des nerfs récurrents.

Ordinairement au nombre de quatre, mais parfois de cinq ou six, elles se localisent pour les parathyroïdes supérieures en principe à mi-hauteur de la face postérieure des lobes thyroïdiens, à 1 cm au-dessus de l'artère thyroïdienne inférieure, et exceptionnellement plus haute au tiers supérieur ou jusque dans la région sous-parotidienne. Les parathyroïdes inférieures sont situées en dessous de l'épanouissement de l'artère thyroïdienne inférieure, à l'aplomb du pôle inférieur des lobes, parfois plus basses dans la coulée thymique, voire dans le médiastin antérieur ou la région juxta-aortique.

Histologiquement, les parathyroïdes sont cloisonnées par un tissu conjonctif issu de la capsule qui supporte les éléments vasculonerveux. Elles sont richement vascularisées. Le parenchyme glandulaire est organisé en travées bordées de sinusoïdes. Il comporte trois types de cellules : cellules principales (polyédriques de volume de 6 à 8 microns^3 dont l'aspect en microscopie optique et électronique est fonction du degré d'activité fonctionnelle), cellules oxyphiles (riches en mitochondries, peu fonctionnelles), parfois cellules claires (« eau de roche » de grande taille, groupées en petits amas). Ces éléments s'accompagnent d'adipocytes qui apparaissent et se développent à partir de la puberté. Le nombre

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

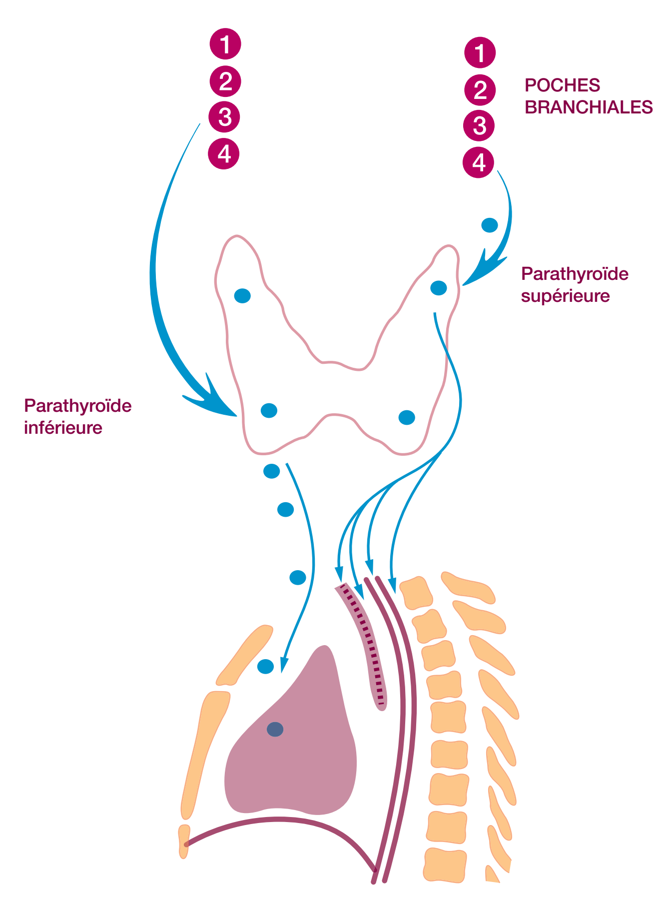


Figure 4.1 Embryogenèse parathyroïdienne. Les parathyroïdes naissent des 3e et 4e poches branchiales. Elles migrent principalement en arrière des lobes thyroïdiens pour donner les parathyroïdes inférieures et supérieures. Leur migration peut les amener plus bas, dans le thymus ou le médiastin.

d'adipocytes se réduit en cas d'hyperplasie et d'adénome, ce qui constitue un élément important du diagnostic anatomopathologique. En principe, les adénomes sont encapsulés et comportent en périphérie un fin résidu de parathyroïde hypofonctionnelle (qu'on dénomme le Rim), ce qui les distingue des simples hyperplasies glandulaires.

Parathormone

La parathormone (PTH) est une hormone polypeptidique de PM 9600, constituée de 84 amino-acides. La molécule comporte deux fragments : 1-34 (N terminal) actif se liant au récepteur, 34-84 (C terminal) qui protège la molécule native de la dégradation enzymatique.

La synthèse de la PTH est réalisée à partir de précurseurs : prépro-PTH (115 amino-acides) scindé en pro-PTH (90 amino-acides) dans le réticulum endoplasmique puis en PTH dans l'appareil de Golgi. La PTH est stockée dans des granules sécrétoires dont les mouvements dépendent du magnésium et au sein desquelles s'amorce la fragmentation partielle en fragments C et N terminaux.

La sécrétion de PTH est liée au taux circulant du calcium qui possède un récepteur spécifique au niveau des parathyroïdes (calcium sensor).

Dans le sang circulant, la PTH circule librement, indépendamment de toute liaison à des protéines porteuses. La demi-vie de la PTH est courte, d'environ 10 minutes pour la molécule entière, 30 minutes pour le C terminal. Le foie comme le rein contribuent au clivage de la PTH en fragments 1-34 et 34-84. Seul le fragment N terminal est actif sur l'os et le rein. La dégradation de la molécule s'effectue au niveau du rein.

L'action de la PTH s'exerce au niveau de la membrane cellulaire des organes cibles. Comme la plupart des hormones polypeptidiques, par l'intermédiaire de protéines de liaison (Gs stimulantes et Gi inhibitrices), l'hormone parathyroïdienne stimule l'adénylcyclase. Cette enzyme à partir de l'ATP active la production d'AMPc qui constitue le second messager de l'action hormonale.

Sur l'os, la PTH active le remodelage osseux en contribuant préférentiellement à l'ostéolyse. Cette action est indirecte par stimulation des ostéoblastes. Elle contribue à la libération du calcium osseux et à la constitution de lacunes de résorption.

Au niveau des reins, la PTH favorise la réabsorption tubulaire proximale du calcium. Malgré tout, en dépit de cette retouche tubulaire, la calciurie s'accroît au cours des hyperparathyroïdies primaires en raison de l'hypercalcémie et de l'accroissement de la filtration glomérulaire du calcium. La PTH diminue la réabsorption tubulaire du phosphore, ce qui rend compte de son action phosphaturiante. Elle réduit l'élimination urinaire des ions H^+ d'où la tendance à l'acidose hyperchlorémique et à l'alcalinisation des urines. Elle diminue l'élimination urinaire du magnésium. Elle active la 1α-hydroxylase rénale, et donc à partir du 25-hydroxycholécalciférol la production du 1,25-hydroxycholécalciférol qui constitue la forme active de la vitamine D (figure 4.2).

La sécrétion de PTH est complètement indépendante de l'hypophyse, rétro-contrôlée par la fraction active (ionisée) du calcium sanguin après liaison à son récepteur spécifique. Elle est aussi influencée par le magnésium (la déplétion en magnésium réduit la libération de PTH), le taux du 1-25-hydroxycholécalciférol (qui freine sa production), les catécholamines (on observe un effet agoniste des β-stimulants, inhibiteur des β-bloquants). Interviennent aussi possiblement certaines prostaglandines, la prolactine, les récepteurs H1 et H2 de l'histamine.

Hyperparathyroïdies

L'hyperparathyroïdie (HPT) désigne l'hyperfonctionnement d'une ou plusieurs des glandes parathyroïdes. L'HPT est dite primaire quand elle résulte d'une pathologie primitive d'une ou plusieurs parathyroïdes : adénome (90 % des cas), hyperplasie d'une ou plusieurs glandes (10 %), exceptionnellement carcinomes (moins de 1 %). L'HPT est secondaire lorsque l'hyperfonctionnement des parathyroïdes est réactionnel à une cause de calcipénie chronique (insuffisance rénale, déplétion en vitamine D, hypercalciurie par déperdition tubulaire…). Enfin, l'HPT est tertiaire lorsque, succédant à la situation précédente, l'hyperplasie d'une ou plusieurs glandes fait place à un adénome autonomisé ; celui-ci est désormais responsable d'une production hormonale excessive, même si la cause initiale de carence calcique a disparu.

Ces situations sont à distinguer des hypercalcémies humorales malignes, résultant de la production paranéoplasique d'un facteur hypercalcémiant.

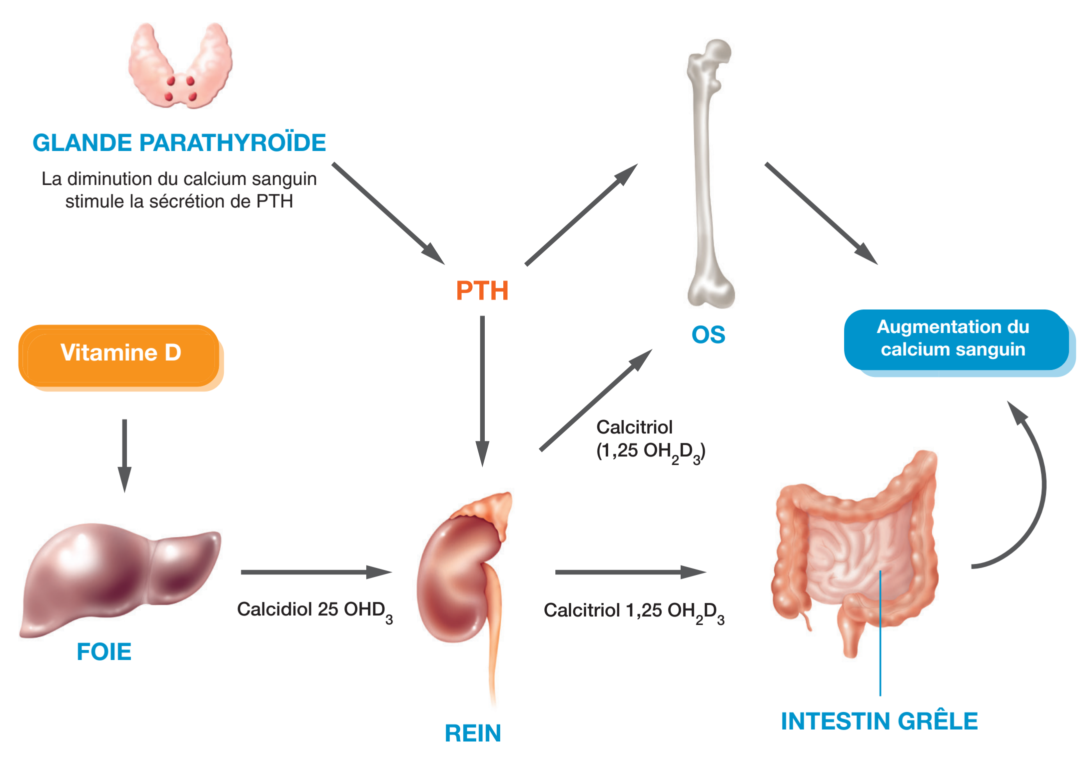


Figure 4.2 Sites des adénomes thyroïdiens avec indication de leur prévalence. Au niveau de l'os, la PTH accroît le remodelage et la libération du calcium osseux. Sur le rein, la PTH augmente la réabsorption tubulaire proximale du calcium. Au niveau de l'intestin, la PTH accroît l'absorption intestinale du calcium, mais cette action lente est indirecte, médiée par la vitamine D dont l'activation en 1,25-hydroxycholecalciférol est favorisée par la PTH.

Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire a longtemps été considérée comme une maladie rare, responsable de douleurs, de fractures pathologiques, et aboutissant à d'épouvantables déformations. La sévérité de la maladie était encore aggravée par le risque néphrologique compliquant les lithiases rénales récidivantes.

La généralisation des dosages de la calcémie a conduit à reconnaître que l'affection est fréquente, atteignant un individu sur 1 000. L'HPT primaire constitue la moitié des causes d'hypercalcémie. Les dosages désormais performants de la PTH en assurent commodément le diagnostic. L'éradication, idéalement par une chirurgie localisée permise par l'enquête topographique, en a complètement transformé le pronostic. Toutefois la reconnaissance d'une cause génétique, notamment chez les sujets jeunes, module les indications thérapeutiques et la surveillance.

Une question imparfaitement résolue est celle de la gestion des HPT asymptomatiques. Elles représentent 80 à 90 % des formes actuellement reconnues, et apparaissent particulièrement fréquentes chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause (concernant à cet âge une femme sur 400). La surveillance constitue une alternative à la chirurgie, toutefois au prix de strictes recommandations.

Épidémiologie, pathogénie

L'HPT primaire s'observe à tout âge depuis la petite enfance jusque chez les sujets très âgés. Cependant l'incidence de la maladie s'accroît progressivement à l'âge adulte. L'âge moyen lors de l'établissement du diagnostic est proche de 58 ans. La prédominance féminine est de 2 à 3/1. La prévalence accrue au-delà de l'âge de la ménopause s'explique par l'effet révélateur de la carence estrogénique sur l'activité ostéoblastique.

L'exposition aux radiations ionisantes prédispose à l'HPT primaire. Celle-ci a été observée chez les survivants des bombes atomiques, aussi lorsque des enfants et adultes jeunes ont été irradiés dans la région cervicale ou la partie haute du thorax, avec une latence qui peut atteindre 40 ans.

La coïncidence d'autres néoplasies (suggérant des altérations de gènes suppresseurs des tumeurs), d'une dysglobulinémie monoclonale (la stimulation par la PTH de la production d'IL-6 pourrait favoriser l'émergence d'un clone plasmocytaire) a été soulignée. On observe aussi une prévalence accrue des adénomes parathyroïdiens au cours de la myotonie de Steinert, de l'exposition chronique au lithium.

La maladie est sporadique, liée dans la très grande majorité des situations à l'apparition d'un adénome unique, rarement double, exceptionnellement un carcinome (moins de 1 % des cas). La lésion parathyroïdienne est le plus souvent constituée

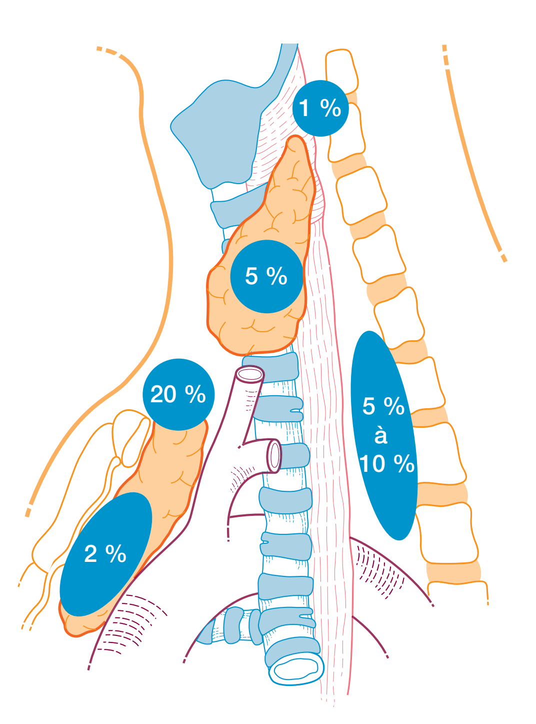


Figure 4.3 **Siège habituel des adénomes parathyroïdiens ectopiques.**

au niveau du cou, mais les ectopies sont fréquentes (environ 10 % des cas), ce qu'explique l'embryologie (figure 4.3). On connaît mal les facteurs qui conditionnent la prolifération ordinairement monoclonale des cellules principales, et la constitution d'adénomes : mutations ponctuelles responsables de la surexpression d'un proto-oncogène ou de l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur ; anomalies de méthylation de l'ADN ; facteurs hormonaux ou liés à l'environnement.

Dans 5 à 10 % des situations, l'HPT primaire est familiale. La fréquence des hyperparathyroïdies primaires atteint 90 à 100 % des sujets atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1 ou syndrome de Wermer) : l'hyperfonctionnement parathyroïdien est alors précoce, souvent révélateur de la maladie, précédant la survenue d'autres atteintes hypophysaire (prolactinome surtout), entéropancréatique (insulinome, glucagonome, gastrinome), corticosurrénale, thymique, bronchique… L'affection est liée à des mutations germinales hétérozygotes du gène de la ménine, présent en 11q13, conduisant à la production d'une ménine tronquée inactive. Ces anomalies prédisposent à la constitution d'hyperplasie diffuse des quatre glandes, récidivant fréquemment après résection partielle (l'adénome est possible mais rare).

L'HPT primaire est plus rare et tardive dans les NEM de type 2 (syndrome de Sipple) s'exprimant souvent sous forme d'un adénome. La NEM-2 se révèle bien plus souvent familialement par un cancer médullaire de la thyroïde ou un phéochromocytome. Elle est liée à des anomalies du gène *RET* (10q21). Dans les NEM-2b (syndrome de Gorlin), où coïncident un aspect marfanoïde des sujets et la présence de neuromes muqueux, l'hyperparathyroïdie est pratiquement absente, sans doute du fait de la sévérité évolutive de la maladie.

Si l'hyperparathyroïdie primaire est familiale et survient en l'absence de caractéristiques suggestives de NEM-1 ou 2, on est amené à évoquer une situation d'HPT familiale isolée (FIHP : *familial isolated hyperparathyroidism*). La moitié d'entre eux sont liés à des anomalies des gènes *HRPT1* et *HRPT2* portés par le chromosome 1 en position q23-32. Dans ces situations sont soulignées la prévalence plus grande d'adénomes kystiques et de carcinomes parathyroïdiens (2 à 5 % des cas), la coïncidence possible de tumeurs mandibulaires *(jaw tumor)* ou rénales (figure 4.4). Le gène d'*HRPT2* cloné en 2002 est responsable de la production de la parafibromine.

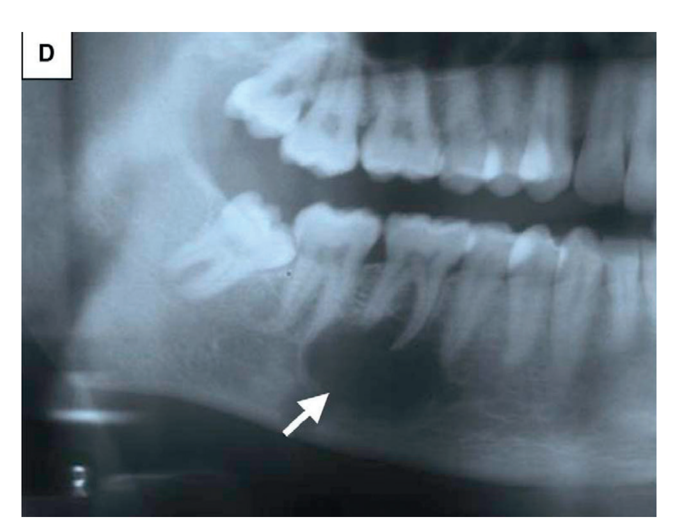


Figure 4.4 **Tumeur mandibulaire *(jaw tumor)* s'associant à une hyperparathyroïdie primaire par mutation *HRPT2*.**

Enfin, il est juste d'inscrire dans le cadre des HPT primaires les situations d'hypercalcémie familiale hypocalciurique (syndrome de Marx et Aurbach) liées à des mutations du gène codant pour le récepteur sensible au calcium (en situation 3q13-21). Toutefois la présentation de ces situations est différente (latence clinique, hypercalcémie familiale modérée, rapport clairance du calcium/clairance de la créatinine < 0,01, mutation du récepteur du calcium dans 90 % des cas). Ces situations ne justifient pas la chirurgie. Mais une grande attention doit être apportée au cours de la grossesse et en période néonatale à la situation de l'enfant qui réagit différemment selon qu'il est ou non porteur de la mutation.

L'encadré 4.1 résume les circonstances où se justifie la recherche d'une hyperparathyroïdie primaire de cause génétique.

Physiopathologie

L'hormone parathyroïdienne élève la calcémie en : augmentant le remodelage osseux et, de façon prédominante, l'ostéolyse ; favorisant la réabsorption tubulaire rénale du

Encadré 4.1 Circonstances justifiant la recherche d'une anomalie génétique dans les situations d'HPT primaire

- HPT du sujet jeune < 40 ans
- Atteinte pluriglandulaire
- Hyperplasie
- Adénome kystique
- Carcinome parathyroïdien
- HPT persistante ou récidivante après chirurgie

calcium ; majorant l'absorption intestinale du calcium. Cette dernière action est indirecte et s'effectue par l'activation de la 1α-hydroxylase rénale et la production de 1,25-$(OH)_2$-cholécalciférol. La parathormone est phosphodiurétique, réduit l'élimination rénale des ions H^+. C'est pourquoi l'hypercalcémie de l'HPT primaire coïncide avec une hypophosphorémie, une tendance à l'acidose hyperchlorémique et l'alcalinisation des urines. En dépit de la réabsorption tubulaire accrue de calcium, la calciurie est élevée du fait de l'augmentation de la fraction filtrée par le glomérule.

La sévérité de l'hyperparathyroïdie primaire n'est pas simplement liée à l'augmentation de la masse parenchymateuse fonctionnelle. Elle est aussi fonction de la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au rétrocontrôle par la calcémie, et du degré à ce niveau de l'expression du récepteur du calcium. Au stade initial, l'hypercalcémie résulte d'abord de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, et non de la résorption, comme au cours des autres situations d'hypercalcémie d'origine non parathyroïdienne. Enfin, un facteur important dans l'expression de l'HPT primaire est constitué par la charge en vitamine D. La carence relative en vitamine D conduit en effet à un défaut d'absorption intestinale du calcium, favorise l'accroissement des taux de PTH et, globalement, majore la sévérité de l'atteinte osseuse.

Présentation clinique

Les manifestations qui doivent conduire à évoquer une HPT primaire sont résumées dans l'encadré 4.2. On en détaillera ici les principales expressions.

Encadré 4.2 Principales manifestations devant conduire à évoquer de principe une HPT primaire

- Signes osseux :
  - ostéopénie
  - ostéoporose
  - fractures spontanées
  - douleurs osseuses
  - kystes osseux
  - tumeurs brunes
- Signes rénaux :
  - lithiase rénale calcique
  - néphrocalcinose
  - insuffisance rénale
- Signes articulaires : chondrocalcinose
- Signes digestifs :
  - épigastralgies
  - constipation
  - ulcères gastroduodénaux
  - pancréatites aiguës ou chroniques
  - lithiase vésiculaire calcique
- Signes généraux :
  - asthénie
  - anorexie
  - amaigrissement
- Signes neuropsychiques
- Crise aiguë parathyréotoxique
- Hypercalcémie isolée

Manifestations osseuses

Ce sont les plus traditionnelles constituant la classique « ostéite fibrokystique de von Recklinghausen », en réalité maintenant exceptionnelle (figure 4.5). Elle détermine des douleurs osseuses très vives, des fractures pathologiques. Des tuméfactions osseuses, décelables notamment au niveau de la mâchoire et des os longs des membres, sont désignées sous le nom de tumeurs brunes, correspondant en réalité à une prolifération d'ostéoclastes (ostéoclastomes) (figure 4.6). Tardivement, survenaient des tassements de la taille, des déformations squelettiques.

Radiographiquement, on observe au niveau des mains un amincissement et un aspect fibrillaire des corticales, une disparition des houppes phalangiennes et surtout des érosions sous-périostées « en coups d'ongle » très spécifiques. Des microgéodes du crâne, des raréfactions vertébrales, des calcifications cartilagineuses complétaient cette expression traditionnelle (voir figure 4.5).

Même si ces aspects n'ont pas complètement disparu, beaucoup plus banalement l'HPT primaire constitue maintenant plutôt une cause de raréfaction osseuse qu'il convient d'évoquer à l'occasion de toute fracture pathologique, de la détection ostéodensitométrique d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose.

Manifestations rénales

Un syndrome polyuro-polydipsique modéré (de l'ordre de 3 à 4 L/j) est possible, explicable par une réduction de la sensibilité du tubule rénal à l'action de la vasopressine. Il s'accompagne d'un défaut d'acidification des urines.

L'HPT primaire reste une cause possible de lithiases rénales, même si seulement 2 à 3 % des lithiases calciques sont imputables à l'HPT. Ce sont typiquement des lithiases bilatérales, récidivantes, radio-opaques et parlantes : responsables de colique néphrétique, d'hématurie, d'infection urinaire (en raison de l'alcalinité des urines). Cette expression s'oppose par conséquent en tout point à celle des lithiases uratiques. Bien sûr la mesure de la calcémie est à effectuer dès la moindre crise de colique néphrétique et devant toute lithiase.

La néphrocalcinose est possible. Elle contribue, tout comme l'infection urinaire ascendante, au risque d'insuffisance rénale qui constitue un risque majeur de la maladie.

Manifestations digestives

Une anorexie, des nausées, de simples épigastralgies ou une constipation acquise sont possibles. Des ulcères gastriques ou surtout duodénaux peuvent survenir, liés à l'accroissement de la sécrétion acide de l'estomac du fait de l'hypercalcémie. Des crises de pancréatite subaiguë ou une pancréatite chronique calcifiante peuvent aussi s'observer.

Manifestations articulaires

Des crises fluxionnaires « pseudo-goutteuses » sont possibles, liées à la chondrocalcinose. Elles surviennent volontiers au niveau des poignets, des coudes, des genoux, sont sensibles aux anti-inflammatoires, mais aussi à la colchicine, moins spectaculairement que dans la goutte. Parfois elles sont détectées simplement par les radiographies des poids, de la symphyse pubienne, par des calcifications de ménisques au niveau des genoux.

Figure 4.5 Modifications osseuses liées à l'hyperparathyroïdie primaire (ostéite fibrokystique de von Reckglinghausen). **a.** Aspect délavé des os du poignet et des métacarpes. Noter l'image lacunaire d'une phalange. **b.** Finesse de l'épaisseur des corticales osseuses. Résorption des houppes phalangiennes. Encoches sous-périostées. **c.** Aspect poivre et sel de la voûte crânienne. **d** et **e.** Aspect délavé du rachis et du bassin.

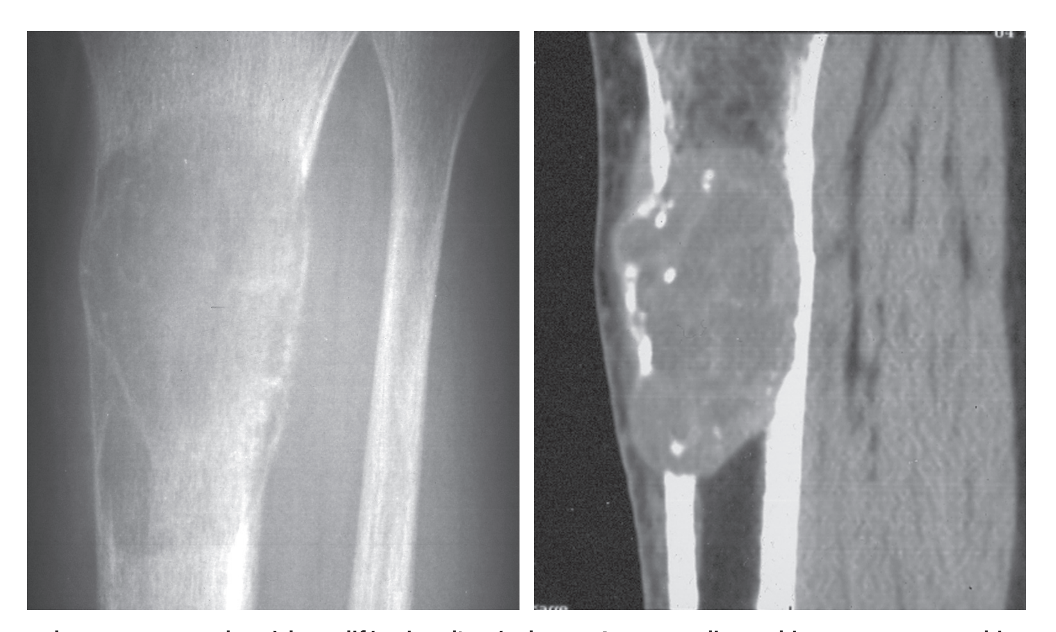


Figure 4.6 Tumeur brune correspondant à la prolifération d'ostéoclastes. Aspects radiographique et scannographique.

Manifestations générales

Assez banalement les patients hyperparathyroïdiens peuvent se plaindre de fatigue, d'un manque d'entrain, d'un petit amaigrissement. Une tendance dépressive est possible. L'anémie est rare, attribuée à la fibrose médullaire.

L'hypertension artérielle s'observe dans environ 20 % des cas, attribuée à l'augmentation de la contractilité vasculaire en situation d'hypercalcémie, à des modifications de l'endothéline.

Crises aiguës parathyréotoxiques

Elles peuvent révéler la maladie ou compliquer une forme ancienne surveillée et brutalement acutisée par exemple à l'occasion d'une période de chaleur, d'un stress. Elles déterminent un tableau de déshydratation paradoxale par la conservation de la diurèse, une agitation, puis une torpeur, une obnubilation progressive évoluant vers le coma. L'hypercalcémie excède 150 mg/L (3,7 mmol/L) et parfois 200 mg/L (5 mmol/L). En l'absence de traitement rapide, le décès peut survenir du fait des troubles du rythme cardiaque ou végétatifs.

Hyperparathyroïdies primaires asymptomatiques

Elles sont de loin les plus fréquentes, constituent 80 à 90 % des HPT primaires actuellement diagnostiquées. Elles sont cliniquement latentes, n'ont déterminé aucune évidence d'atteinte rénale, articulaire, digestive. Leur latence impose aussi que le degré de la calcémie soit modéré, en dessous de 115 ou 110 mg/L (encadré 4.3). Un élément très important de l'évaluation de ces situations est l'appréciation de la masse osseuse en ostéodensitométrie.

On s'est interrogé sur les risques actuels et futurs de ces situations. Il est possible, mais non certain, que la qualité de vie, l'état cardiovasculaire, l'espérance de vie des patients atteints d'HPT soient altérés, mais sans bénéfice actuellement formellement démontré ni exclu de la prise en charge chirurgicale. En revanche, le risque de progression vers une forme symptomatique est évident avant l'âge de 50 ans (environ 2/3 *versus* 1/3 au-delà).

Ces considérations sont à la base des consensus pour la prise en charge thérapeutique des formes asymptomatiques, proposée par la SFE en 2006 et le NIH à la suite des révisions de 2009 (tableau 4.1). De même ont été proposées des recommandations pour la surveillance des formes non opérées (tableau 4.2).

Confirmation diagnostique

Le diagnostic, orienté par des nuances biologiques (encadré 4.4), est maintenant commodément assuré par les dosages fiables, largement disponibles de la PTH immunoréactive. Les nouvelles trousses sont dirigées spécifiquement contre la molécule entière 1-84, s'affranchissent des formes tronquées 7-84 dépourvues d'activité biologique notamment accrues chez l'insuffisant rénal. Dans la majorité des HPT primaires, la PTH est accrue. Dans 10 % des cas, la PTH est normale, proche de la limite supérieure des normes, mais inappropriée à une valeur élevée de la calcé-

Encadré 4.3 **Critères diagnostiques des HPT primaires asymptomatiques**

- Absence de lithiase rénale passée ou actuelle
- Absence d'atteinte gastroduodénale ou pancréatique
- Absence de chondrocalcinose
- Absence d'atteinte osseuse
- Calcémie < 110 ou 115 mg/L (2,75 ou 2,88 mmol/L)

Tableau 4.1 **Recommandations pour la prise en charge chirurgicale des HPT primaires.**

	Consensus SFE 2006	Consensus NIH 2009
Âge	< 50 ans	< 50 ans
Manifestations cliniques (lithiases, chondrocalcinose, fractures…)	OUI	OUI
Calcémie (ou taux au-dessus de la norme supérieure)	> 110 mg/L ou 2,75 mmol/L si protides normaux	0,25 mmol/L de calcémie corrigée
Calciurie	> 400 mg/24 h ou 10 mmol/24 h	Non retenue
Clairance rénale de la créatinine	< 60 mL/mn	< 60 mL/mn
Densité osseuse	T score < –2 DS (sur un site)	T score < –2DS (rachis, hanche ou poignet)

Tableau 4.2 **Recommandations pour la surveillance des HPT primaires asymptomatiques non opérés.**

Mesures	Recommandations NIH 2002	Recommandations SFE 2006
Calcémie	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
Calciurie des 24 h	Non recommandée	Non recommandée
Créatinine	Annuelle	Annuelle
Clairance de la créatinine	Non recommandée	Non recommandée
Densité osseuse	Annuelle (3 sites)	Tous les 2 ou 3 ans
ASP (abdomen sans préparation) ou échographie rénale	Non recommandés	Non recommandés

Encadré 4.4 **Éléments du diagnostic biologique des HPT primaires**

- Calcémie > 102 mg/L (2,56 nmol/L)
- Calcium ionisé > 52 mg/L (1,32 mmol/L)
- Phosphorémie < 30 mg/L (0,77 mmol/L)
- Bicarbonates < 24 meq/24 h
- Rapport Cl/P > 3,3
- Calciurie > 250 mg/24 h (6,25 mmol/24 h)
- Clairance du phosphore > 15 mL/mn
- Taux de réabsorption du phosphore < 82 %
- PTH > 57 pg/mL

Encadré 4.5 Causes d'hypercalcémie

1. **Hyperparathyroïdie primaire** (≈ 45 % des cas) = PTH élevée ou normale
2. **Hypercalcémies liées aux cancers** (≈ 45 % des cas) = PTH diminuée :
- métastases des cancers ostéophiles ou déterminations osseuses des hémopathies (myélomes)
- hypercalcémie humorale maligne : production d'un facteur hypercalcémiant (PTHrP, interleukine, prostaglandine, exceptionnellement PTH)
3. **Autres causes** :
- sarcoïdose
- hyperthyroïdie
- hypothyroïdie surtout chez l'enfant en début de traitement
- insuffisance surrénale aiguë
- immobilisation prolongée
- syndrome des buveurs de lait et d'alcalins
- syndrome de Williams et Beuren (chez l'enfant)

Encadré 4.6 Pièges diagnostiques des HPT primaires

1. **Formes sans hypercalcémie :**
- pancréatite aiguë (fixation du calcium sur la cytostéatonécrose)
- insuffisance rénale
- carences sévères en vitamine D
- diurétiques de l'anse (furosémide)
- HPT primaire normocalcémique (résistance tissulaire à PTH ?)
2. **Formes sans hypercalciurie :**
- insuffisance rénale
- carence en vitamine D
- diurétique thiazidique
- hypercalcémie familiale hypocalciurique (syndrome de Marx et Aurbach) par mutation du calcium sensor (clairance du calcium/clairance de la créatine < 0,01)
3. **Formes sans élévations de PTH :**
- PTH indétectable : production d'une PTH tronquée possédant le site de liaison mais non détectée par l'immun-sérum

mie. On exclut ainsi formellement les autres causes d'hypercalcémie (encadré 4.5).

Un certain nombre de facteurs liés à des prises médicamenteuses, au contexte pathologique général ou à la sensibilité tissulaire à la PTH, sont susceptibles de créer des artéfacts et de rendre plus délicate la reconnaissance de la maladie. Les principaux pièges du diagnostic sont résumés dans l'encadré 4.6.

Étapes de la prise en charge

Chez tout patient suspect d'HPT primaire, avant enquête morphologique à la recherche de la localisation, avant tout projet chirurgical, le respect d'un certain nombre de préalables se justifie. Ceux-ci sont soulignés dans l'encadré 4.7.

De plus, il apparaît important d'apprécier chez tous les patients la charge en vitamine D par la mesure systématique du 25-hydroxycholécalciférol. La carence en vitamine D, surtout par défaut d'apport et d'ensoleillement, particulièrement sensible chez les patients à peau pigmentée et dans les régions septentrionales, modifie en effet profondément la présentation diagnostique et évolutive de la maladie. Les patients sont exposés à une élévation plus forte du taux de PTH, à un risque élevé de déminéralisation et aussi à des crises hypocalcémiques sévères et prolongées après cure chirurgicale de la maladie. Il est apparu que la supplémentation de ces sujets carencés par des doses physiologiques de vitamine D naturelle (par exemple : Stérogyl® 10 à 15 gouttes, Uvedose® 100 000 UI, une ampoule buvable à répéter mensuellement tous les 2 mois), sous surveillance biologique, réduit les taux de PTH, améliore la masse osseuse, sans guère de risque de majoration de la calcémie ou de la calciurie.

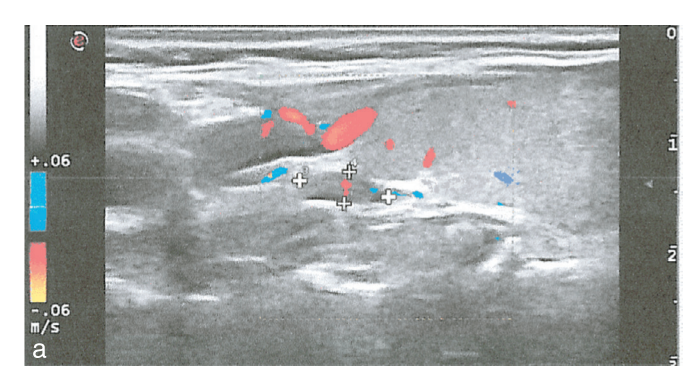
Enfin, il importe de reconnaître les critères des HPT asymptomatiques (voir encadré 4.2) et de discuter avec les patients du bien-fondé soit de l'intervention de principe, soit de l'abstention chirurgicale immédiate, au prix d'une stricte surveillance. À cet égard, ont été définies, aussi bien aux États-Unis par le NIH qu'en France par la SFE, des recommandations précises sur les critères d'indication opératoire et de surveillance (voir tableau 4.1).

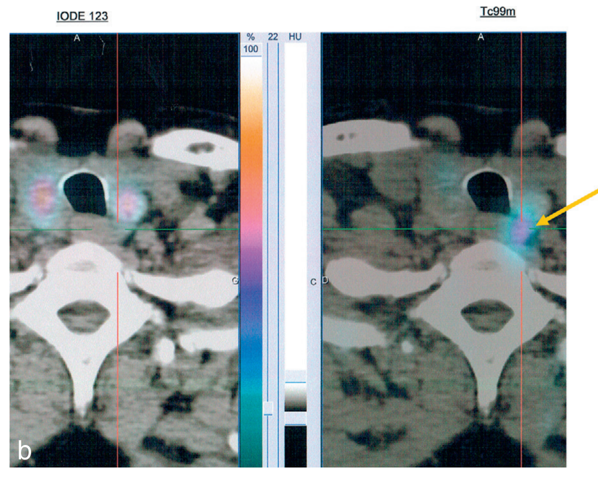
Encadré 4.7 Étapes diagnostiques chez un sujet suspect d'HPT primaire

1. **S'agit-il bien d'une HPT primaire ?**
- calcémie élevée
- PTH élevée, parfois normale mais inappropriée à l'hypercalcémie
- hypercalciurie
2. **L'HPT primaire est-il isolé ? Recherche d'un contexte familial ou personnel de :**
- NEM-1
- NEM-2
- HPT primaire familiale isolée
3. **L'HPT primaire est-il symptomatique ?**
- lithiases rénales anciennes ou actuelles
- chondrocalcinose
- ulcères gastroduodénaux ou pancréatite
- évaluation de la masse osseuse en densitométrie +++
4. **Peut-on localiser la(les) parathyroïde(s) pathologique(s) ?**
- échographie
- scintigraphie parathyroïdienne

Enquête morphologique

Elle est à envisager seulement si est retenue une indication opératoire. Elle a pour intérêt de repérer la(les) parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s) responsable(s) de l'HPT primaire pour permettre d'envisager une intervention localisée à l'occasion d'une courte cervicotomie. La négativité de l'enquête morphologique ne remet pas en cause l'opportunité de l'intervention chirurgicale si l'intervention opératoire est fondée. La certitude topographique vient de la concordance d'un examen morphologique (typiquement l'ultrasonographie) et d'un examen fonctionnel (en pratique la scintigraphie parathyroïdienne). Les examens sont de réalisation et d'interprétation délicates, à confier nécessairement à quelques opérateurs spécialisés, régulièrement confrontés à ces évaluations.





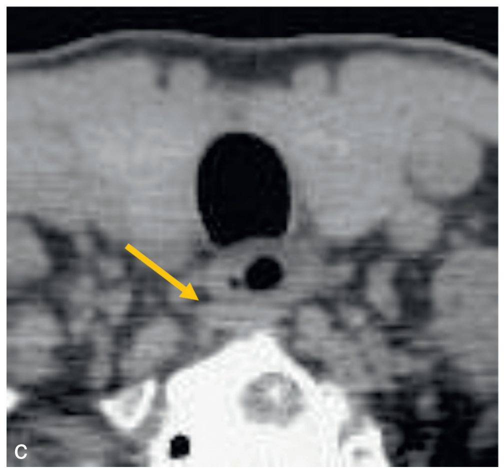


Figure 4.7 Imagerie parathyroïdienne. a. Image échographique d'adénome parathyroïdien, hypo-échogène, ovalaire, juxtathyroïdienne. **b.** Correspondance en tomoscintigraphie parathyroïdienne. **c.** Tomodensitométrie cervicale : image d'adénome parathyroïdenne en situation rétro-œsophagienne. *Source : Dr Ladsous, Pr Huglo et Pr Ernst.*

L'échographie est réalisée avec des sondes performantes de 13 à 17 mHz. Elle visualise les adénomes sous forme d'une image hypo-échogène plaquée contre la thyroïde, vascularisée par un seul pédicule (figure 4.7a). Mais les parathyroïdes peuvent aussi avoir des situations ectopiques, haut situées jusque sous la parotide, rétro-œsophagiennes, ou plus bas vers le thymus ou dans le médiastin et alors inaccessibles à l'échographie cervicale. Certains adénomes parathyroïdiens sont inclus dans le parenchyme thyroïdien. La ponction pour l'étude cytologique et le dosage de la PTH pour l'affirmation de l'origine parathyroïdienne de certaines formations sont possibles, mais assez rarement pratiqués.

L'autre exploration est radio-isotopique, utilise le MIBI, le Myoview® ou le thallium que fixent à la fois la thyroïde et les parathyroïdes (figure 4.7b). Mais l'isotope a une clairance d'élimination plus rapide de la thyroïde que de la parathyroïde, ce qui permet d'en dégager l'image, surtout en comparaison à un autre isotope utilisé seulement pour la thyroïde, idéalement l'iode 123. L'examen combine des images de face, de profil et en oblique. C'est le seul procédé d'exploration qui détecte commodément les adénomes en situation médiastinale.

Il faut souligner que la présence d'un goitre multinodulaire constitue le handicap le plus évident à l'interprétation des examens échographiques et scintigraphiques (figure 4.7c).

En cas de négativité des examens ou de discordances, est envisagée une autre exploration, surtout la tomodensitométrie.

Prise en charge thérapeutique

Le seul traitement authentiquement efficace et susceptible d'obtenir la guérison est la chirurgie. Les calcimimétiques sont des médications susceptibles de réduire la sécrétion de PTH et la calcémie, mais ont un impact clinique limité.

Précautions nutritionnelles et médicamenteuses

Avant l'intervention s'impose le maintien d'une hydratation abondante, une alimentation normocalcique (apportant l'équivalent d'un demi-litre à un litre de lait, éventuellement sous forme de laitages). L'HPT primaire contribue en effet à la déshydratation et négative la balance calcique.

Les diurétiques thiazidiques qui réduisent la calciurie et contribuent à accroître la calcémie sont à prohiber, comme les diurétiques de l'anse de Henlé qui augmentent la calciurie et la déplétion calcique et majorent la PTH. Éventuellement, les spironolactones peuvent être tolérées.

Il est recommandé d'assurer la correction des carences en vitamine D (par exemple Stérogyl® 5 à 10 gouttes/j, Uvedose® 100 000 UI/mois). Elle réduit les taux de PTH, atténue la sévérité des hypocalcémies postopératoires. Chez les patients non opérés, elle améliore à terme les paramètres ostéodensitométriques.

Chirurgie

L'intervention s'effectue chez un patient correctement hydraté. Seuls quelques patients bénéficient d'une préparation spécifique (encadré 4.8).

Encadré 4.8 Préparation des malades hyperparathyroïdiens à la chirurgie

- **Calcémie modérément accrue (jusqu'à 130–140 mg/L) :**
  - hydratation abondante
  - alimentation normocalcique
  - correction prudente de l'éventuel déficit par la prescription de vitamine D naturelle (exemple : Stérogyl®, 5 gouttes/j ; Uvedose® 100 000 IU, 1 ampoule buvable/mois sous surveillance de la calcémie, de la calciurie)
- **Hypercalciurie sévère (> 150 mg/L ou 3,7 mmol/L) :**
  - réhydratation abondante par voie orale ou intraveineuse
  - calcitonine humaine (exemple : Cibacalcine® 0,5 mg, une ampoule IM ou SC toutes les 6 heures)
  - éventuellement si formes sévères, rebelles et retard à la chirurgie : diphosphonates (exemple : Arédia® 1 ampoule en perfusion)

L'intervention chirurgicale consiste en l'exérèse sélective de l'adénome qu'il ait été repéré en préopératoire ou simplement lors de la cervicotomie large si l'enquête morphologique bien conduite s'est avérée négative. On vérifie la chute de la calcémie et du taux de PTH. En cas d'échec, l'exérèse est élargie lors de la même intervention. C'est pourquoi la prise en charge chirurgicale des hyperparathyroïdies relève toujours d'opérateurs très spécialisés.

Si l'HPT primaire relève d'une hyperplasie, c'est en général l'exérèse des deux parathyroïdes supérieures et une résection des deux parathyroïdes inférieures qui sont réalisées.

Après l'intervention, la baisse de la calcémie signe l'éradication de l'hyperparathyroïdie primaire. Celle-ci s'explique par l'accroissement de l'accrétion osseuse (c'est le *hungry bone syndrome*) : la fixation osseuse est d'autant plus forte que l'HPT était ancienne, sévère, que la valeur du 25-hydroxycholécalciférol était basse, qu'éventuellement les patients ont reçu en préopératoire une préparation par un diphosphonate.

De ce fait, il n'y a pas à s'étonner de la constatation en postopératoire d'une valeur accrue du taux de PTH (observée dans plus d'un tiers des cas), explicable par la réduction de la disponibilité en calcium. Curieusement celle-ci ne compromet nullement la reconstruction osseuse (un gain de masse osseuse de 10 à 20 % est observé dans l'année qui suit la cure chirurgicale des hyperparathyroïdies, même dans les formes asymptomatiques), ce qui explique sans doute une pulsatilité différente de la sécrétion de PTH.

Calcimimétiques

Les calcimimétiques (Mimpara®) constituent un activateur allostérique qui amplifie la sensibilité du récepteur du calcium. Cette thérapeutique est susceptible de réduire les taux de PTH et d'abaisser significativement la calcémie. Leur tolérance est bonne dans l'ensemble, au prix de quelques troubles digestifs. En dépit des craintes que suscitait leur utilisation au niveau du tubule rénal (réduisant la réabsorption du calcium), il n'y a pas de majoration de la calciurie, du fait de la baisse de la calcémie et de la fraction filtrée du calcium. Les calcimimétiques ne constituent nullement une alternative thérapeutique à la chirurgie. En effet, ils ne sont responsables

Encadré 4.9 Indications des calcimimétiques

- Malades non opérables (très rares)
- Formes rebelles à une(des) intervention(s) chirurgicale(s) bien conduite(s) confiée(s) à des chirurgiens spécialisés
- Récidives d'hyperparathyroïdisme primaire par hyperplasie (notamment au cours des néoplasies endocriniennes multiples de type 1)
- Carcinomes parathyroïdiens avec ou sans métastases et hypercalcémie

d'aucun bénéfice à moyen terme sur la masse osseuse, sans doute parce que l'abaissement du taux de PTH est transitoire, observé seulement brièvement dans les heures qui suivent la prise de la médication. De ce fait les indications des calcimimétiques sont rares (encadré 4.9), réservées aux formes non guéries par la chirurgie en dépit d'une prise en charge initiale confiée à des équipes médico-chirurgicales spécialisées, ou du fait de carcinomes thyroïdiens métastatiques avec hypercalcémie sévère. Ils sont sans intérêt et inopportuns dans les formes asymptomatiques pour lesquelles n'a pas été retenue l'indication opératoire (voir tableau 4.2).

Autres thérapeutiques

Les diphosphonates contribuent à améliorer la masse osseuse mais accroissent légèrement les taux de PTH. L'effet protecteur des estrogènes et des SERM sur l'os des femmes hyperparathyroïdiennes au-delà de la ménopause a été établi, et ceux-ci atténuent plutôt l'hypercalcémie.

Dans les formes aiguës d'hyperparathyroïdisme primaire (calcémie > 150 mg/L), des mesures de réanimation métabolique se justifient. La base en est la réhydratation, idéalement par voie orale si l'état du patient l'autorise (5 à 6 L de boisson) ou par voie intraveineuse. Celle-ci est susceptible de réduire la calcémie d'environ 10 %.

Le but des médications est non pas la normalisation de la calcémie, mais de l'amener à un niveau raisonnable pour permettre l'évaluation préopératoire et le recours rapide à l'intervention chirurgicale dans de bonnes conditions. La calcitonine humaine (Cibacalcine®, 1 ampoule IM ou SC toutes les 6 h, voire toutes les 4 h) constitue la médication dont l'action est la plus rapide, même si elle n'est pas nécessairement prolongée avec un échappement après quelques jours, délai ordinairement suffisant pour la chirurgie. Les perfusions lentes de diphosphonates (exemple : pamidronate 90 mg ou étidronate 7,5 mg) n'apparaissent actives qu'au-delà de la 24e heure. Elles sont efficaces, mais d'action prolongée, ce qui explique certaines hypocalcémies sévères postopératoires. Les autres thérapeutiques traditionnelles (perfusions de phosphore, diurèse forcée par le furosémide…) sont désuètes.

Certains carcinomes parathyroïdiens peuvent justifier des médications antimitotiques. L'immunisation thérapeutique antiparathyroïdienne a été source de quelques bénéfices.

Hyperparathyroïdies secondaires

Les hyperparathyroïdies secondaires sont réactionnelles à une baisse du *pool* calcique. Elles sont réversibles avec le traitement étiologique. Elles constituent des syndromes

complexes résultant de l'intrication de la pathologie initiale et de la réaction parathyroïdienne.

Elles s'observent surtout dans l'insuffisance rénale chronique. L'HPT secondaire est constante dès que la clairance de la créatinine s'abaisse en dessous de 30 mL/min. La tendance à l'hypocalcémie résulte de l'hyperphosphorémie (il existe un équilibre phosphocalcique sanguin auquel contribue la minéralisation de l'os) et du déficit d'activation rénale de la vitamine D. L'accroissement du taux de PTH est aussi explicable par l'augmentation de la demi-vie de cette hormone polypeptidique métabolisée par le rein. L'HPT secondaire à l'insuffisance rénale est longtemps latente, se marquant par des particularités des évaluations biologiques : calcémie normale ou un peu inférieure à la normale, altération des paramètres ostéodensitométriques. Secondairement apparaissent des douleurs, un prurit, un œil rouge, des calcifications diffuses et des manifestations radiographiques caractéristiques de l'« ostéodystrophie rénale ».

Il faut souligner la difficulté de distinction entre HPT secondaire à l'insuffisance rénale et HPT primaire compliqué de néphropathie. Le traitement des HPT secondaires à l'insuffisance rénale prend en compte la prise en charge étiologique et symptomatique de la réduction néphronique. Il fait appel aussi à l'apport oral de calcium, de différentes formes métaboliquement actives de vitamine D, et aussi surtout aux calcimimétiques.

L'HPT secondaire s'observe aussi :

- dans les situations de carence calcique prolongée liée à des déficits en vitamine D (qu'atteste la mesure du 25-hydroxycholécalciférol – valeurs recommandées 30 à 80 ng/mL) ;
- au cours des états de résistance à l'hormone parathyroïdienne (voir plus loin) ;
- lors des situations d'hypercalciurie en apparence idiopathique liées à un défaut de réabsorption tubulaire du calcium. L'affection se marque par un risque de lithiases rénales récidivantes et de raréfaction osseuse.

Hyperparathyroïdie tertiaire

L'HPT tertiaire s'explique par l'autonomisation de l'hyperfonctionnement parathyroïdien compliquant la situation précédente. La stimulation chronique des parathyroïdes finit par favoriser l'émergence d'un adénome qui pérennise l'hyperproduction hormonale, même si la cause qui a déterminé l'HPT secondaire est corrigée.

Cette situation est typiquement observée dans l'insuffisance rénale. L'HPT tertiaire s'exprime par l'apparition d'une hypercalcémie. L'accroissement de la PTH persiste. La situation nécessite le recours à la cervicotomie et à la parathyroïdectomie.

Elle a été décrite aussi au cours des pseudo-hypoparathyroïdies. Elle explique aussi sans doute bon nombre des situations dites d'HPT primaires normocalcémiques où la calciurie est paradoxalement accrue, en réalité liées à un HPT tertiaire réactionnel à un diabète calcique par tubulopathie. On n'exclut pas que les situations de déficit chronique en vitamine D puisse déterminer les mêmes situations.

Hypoparathyroïdies

L'hypoparathyroïdie est une situation non rare, résultant de l'hypofonctionnement parathyroïdien. Celui-ci est lésionnel lorsqu'une altération génétique, auto-immune, une destruction chirurgicale, radiothérapique, ou radio-isotopique, en expliquent la détection. Elle peut être fonctionnelle en raison d'une altération réversible de la production hormonale, notamment par une hypercalcémie, une hypomagnésémie.

L'hypoparathyroïdie est responsable d'hypocalcémie. L'expression la plus éloquente de l'hypocalcémie est la tétanie qui désigne un état d'hyperexcitabilité neuromusculaire. Cependant la tétanie peut survenir en raison d'autres désordres métaboliques, ou indépendamment de toute perturbation métabolique (tétanie normométabolique ou spasmophilie). Les situations de calcipénie chronique déterminent aussi des complications trophiques qui font toute la gravité de la maladie.

Évaluation clinique

L'hypoparathyroïdie, plus fréquente chez la femme, est responsable de crises de tétanie et de signes de tétanie latente. Elle se complique de troubles trophiques.

Crises tétaniques

La crise typique est particulièrement caricaturale.

Annoncée par des dysesthésies des extrémités et d'une impression de maladie générale, elle détermine des contractures, en règle symétriques prédominant aux extrémités, réalisant « la main d'accoucheur » (figure 4.8) : flexion des métacarpophalangiennes, extension des interpha-



Figure 4.8 Contraction en « main d'accoucheur ».

langiennes, abduction du pouce. On peut observer aussi une contracture des muscles péribuccaux en « museau de tanche ». Parfois surviennent une extension des jambes et des pieds, voire une extension du tronc en opisthotonos.

Les crises sont pénibles mais non douloureuses (ce qui les différencie du tétanos). Cependant le sujet est inquiet, couvert de sueurs.

La crise se résout spontanément en quelques minutes. Mais la symptomatologie cède spectaculairement avec l'injection intraveineuse d'un sel de calcium.

Isolément ou accompagnant les contractures des muscles striés, des contractures des muscles lisses peuvent survenir, responsables de manifestations viscérales : laryngospasme, bronchospasme, spasme phrénique, gastrique ou pylorique. Les convulsions sont les expressions habituelles de l'hypoparathyroïdie de l'enfant. Elles sont plus rares chez l'adulte.

Des crises peu intenses et écourtées peuvent se résumer à de simples paresthésies buccales ou péribuccales. À l'inverse, les crises peuvent être sévères, prolongées, répétitives, aboutissant à un véritable état de mal tétanique avec sudations, hyperthermie, confusion, crise convulsive généralisée.

Signes de tétanie latente

Ils constituent la symptomatologique intercritique mais peuvent parfois résumer l'expression clinique de l'hypoparathyroïdie. Les signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire sont mis en évidence par le signe de Chvostek (figure 4.9) : la percussion à mi-distance du tragus et de la commissure labiale entraîne une contraction en éclair de la lèvre supérieure (type 1), de la lèvre supérieure et de l'aile du nez (type 2), ou de toute l'hémiface (type 3). Le signe de Weiss est obtenu par la percussion de la partie externe du rebord orbitaire : la contraction de l'orbiculaire des paupières détermine une occlusion palpébrale. Le signe d'Escherich est obtenu par la percussion de la commissure labiale, déterminant une contraction en museau des lèvres. Plus communément est constatée une hyperréflectivité ostéotendineuse généralisée : les réflexes sont vifs, mais non polycinétiques, sans clonus de la rotule ni de trépidation épileptoïde des



Figure 4.9 Signe de Chvostek. Contracture en éclair de la lèvre (type 1), de la lèvre et de l'aile du nez (type 2) ou de toute l'hémiface (type 3) par percussion au milieu de la ligne joignant le tragus à la commissure labiale.



Figure 4.10 Manœuvre de Trousseau. La compression par un garrot (commodément par un tensiomètre gonflé à une pression de 5 mmHg au-dessus de la systolique durant 3 min) fait apparaître la « main d'accoucheur ».

pieds, sans signe de Babinski, si bien qu'ils n'ont pas la signification d'une atteinte pyramidale. On complète les investigations par la manœuvre de Trousseau qui consiste en la pose d'un garrot ou plus commodément d'un tensiomètre, 5 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique, laissée durant 3 minutes (figure 4.10). La manœuvre est dite positive lorsqu'elle entraîne l'apparition d'une main d'accoucheur (de simples paresthésies sont signalées, mais ne possèdent pas la même signification). L'épreuve d'hyperpnée provoquée est pénible, elle consiste à assurer durant 3 minutes une ventilation ample et forcée. Elle est susceptible de déclencher une crise généralisée. Elle sensibilise le signe de Chvostek et la manœuvre de Trousseau.

Chez l'enfant est plutôt recherché le signe de Lust par percussion du nerf sciatique poplité externe au niveau du col péroné : réponse en flexion dorsale et abduction du pied.

Troubles trophiques

Parfois révélateurs, ils constituent l'expression tardive d'une hypoparathyroïdie ancienne, méconnue ou insuffisamment traitée. La peau est sèche, squameuse. Les ongles sont striés et cassants, avec parfois leuconychies et périonyxis mycotique. Les cheveux sont secs et fragiles. Des altérations de l'émail dentaire se traduisent par un aspect jaunâtre, dépoli, strié et érodé des dents. Un aspect crénelé des incisives, des cassures dentaires peuvent aussi s'observer. Les caries sont fréquentes.

L'hypoparathyroïdie expose aussi aux cataractes, initialement de type endocrinien : sous-capsulaire antérieure ou postérieure (une telle situation conduit à évoquer l'hypo- ou la pseudo-hypoparathyroïdie, le diabète sucré, ou la maladie de Steinert). Tardivement, elles sont plus diffuses et perdent leur spécificité. Des dépôts calciques sont possibles au niveau des parties molles des mains (détectés par les radiographies) mais aussi du parenchyme rénal, responsables de néphrocalcinose. Les calcifications de noyaux gris centraux constituent le syndrome de Fahr détectées précocement par l'exploration tomodensitométrique (figure 4.11). Elles sont parfois plus diffuses, étendues au niveau du cortex cérébral ou cérébelleux. Elles peuvent finir par s'accompagner d'atteinte neurologique, notamment extrapyramidale.

Évaluation paraclinique

La caractérisation à l'électromyogramme de doublets, de triplets ou multiplets au repos ou seulement après la pose d'un garrot ou hyperpnée, n'a guère d'intérêt diagnostique. Il en est de même de la mise en évidence à l'électro-encéphalogramme de signes irritatifs diffus. À l'électrocardiogramme est observé un allongement de QT. La présence de l'un ou l'autre de ces signes doit conduire à rechercher une hypocalcémie, notamment une hypoparathyroïdie.

L'affirmation de l'hypoparathyroïdie est biologique. La calcémie est diminuée (< 85 mg/L ou 2,1 mmol/L) à plusieurs reprises, indépendamment de toute anomalie de la protidémie et de la fonction rénale, de même que le calcium ionisé (< 40 mg/L ou 1 mEq/L). La phosphatémie est accrue (> 45 mg/L). Les phosphatases alcalines sont normales. La PTH immunoréactive est indosable ou basse, ou proche de la limite inférieure des normes, en tout état de cause inadaptée à l'hypocalcémie.

On peut vérifier que la calciurie est basse (< 100 mg/24 h) en régime normocalcique (600 à 1000 mg de calcium). La clairance du phosphore est diminuée (< 3 mL/min). Le taux de réabsorption des phosphates est augmenté (> 95 %).

Dans les situations douteuses (hypoparathyroïdie fruste) ou chez les patients déjà soumis au traitement vitamino-calcique, on pourrait en théorie réaliser l'épreuve à l'EDTA disodique. Ce chélateur du calcium baisse le niveau de la calcémie, qui ne se corrige pas significativement à la 12e ou à la 24e heure. Parallèlement, il n'est pas observé d'accroissement significatif des concentrations de la PTH.

Enquête étiologique

La cause de l'hypoparathyroïdie apparaît parfois évidente en raison des données anamnestiques ou d'un contexte pathologique associé. Elle relève ailleurs de facteurs génétiques, auto-immuns, parfois évidents, parfois encore imparfaitement précisés (un tiers des hypoparathyroïdismes spontanés n'ont pas d'explication certaine).

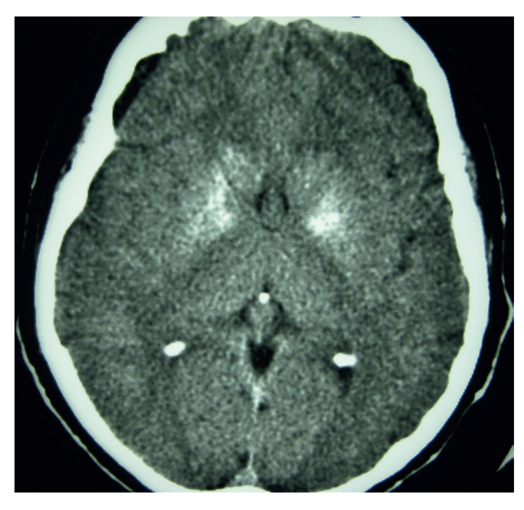


Figure 4.11 Syndrome de Fahr. Calcifications des noyaux gris centraux caractérisées par l'examen tomodensitométrique.

Hypoparathyroïdies iatrogènes

L'hypoparathyroïdie est alors la séquelle malheureuse de la chirurgie thyroïdienne pour goitre simple, maladie de Basedow ou cancer, du fait de l'ablation des parathyroïdes ou de leur nécrose ischémique.

Elle est exceptionnellement observée à distance du traitement radio-isotopique des maladies de Basedow.

Hypoparathyroïdies d'origine génétique

Ce sont des affections congénitales mais d'expression progressive où l'hypoparathyroïdie se révèle parfois tardivement à l'âge adulte :

- le syndrome de Di George, encore appelé syndrome vélo-cardio-facial ou désigné par l'acronyme CATCH 22 *(cardiac abnormalites, abnormal facies, thymic aplasia, cleft palate, hypocalcemia)*, est le plus fréquent (1/4 000 naissances). Il est lié à une microdélétion du bras long du chromosome 22 (en 22q11). L'hypoparathyroïdie est parfois isolée, liée à une agénésie parathyroïdienne, mais s'associe souvent à une agénésie thymique responsable de déficits immunitaires. Des atypies morphotypiques (petite bouche aux commissures tombantes, micrognathie, étroitesse des fentes palpébrales, particularités des pavillons des oreilles mal ourlées…) déterminent un faciès assez évocateur (figure 4.12). Le syndrome s'associe aussi quatre fois sur cinq à des malformations cardiaques, parfois révélatrices : coarctation aortique, hypoplasie artérielle pulmonaire, tronc artériel commun, tétralogie de Fallot. Des dysfonctions thyroïdiennes, des anomalies oculaires, rénales sont possibles ;
- le syndrome HDR *(hypoparathyroidism deafness, renal dysplasia)* ou syndrome de Barakat est secondaire



Figure 4.12 Syndrome de Di George. Aspect du visage, fentes palpébrales étroites, lèvres fines avec aspect tombant des commissures labiales, rétrognathie.

à une anomalie du gène *GATA3* (10 p). L'altération génétique affecte le développement des parathyroïdes, mais aussi de l'oreille interne, du rein. La surdité est habituelle, de même que des dysplasies rénales de divers types ;
- le syndrome HRD *(hypoparathyroidism, retardation, dysmorphism)* ou syndrome de Samjad-Sakati associe l'hypoparathyroïdie, un retard statural et mental et diverses dysmorphies faciales et des extrémités. Il est lié à des anomalies du gène *TCFE* codant pour l'agencement des tubulines intracytoplasmiques ;
- l'hypocalcémie familiale hypercalciurique est une situation non exceptionnelle liée à des mutations activatrices du récepteur du calcium. Elle est autosomique dominante. L'hypocalcémie contraste avec une valeur normale basse de la PTH et paradoxalement accrue de la calciurie. Elle constitue le miroir des syndromes d'hypercalcémie–hypercalciurique décrits par Marx et Aurbach. La correction de l'hypocalcémie majore l'hypercalciurie et le risque de lithiases rénales. Un avènement thérapeutique précieux est constitué par l'avènement des calcilytiques ;
- d'autres anomalies de gènes codant pour les enzymes de clivage de la prépro-PTH ou du gène *GCMB* intervenant dans l'ontogenèse parathyroïdienne et la sécrétion de PTH ont été décrites.

Hypoparathyroïdies d'origine auto-immune

Elles sont habituelles au cours du syndrome de polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 ou syndrome APECED *(autoimmun polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophia)* lié à des mutations autosomiques du gène *AIRE* intervenant dans la sélection négative anticorps autoréactifs au niveau du thymus notamment. L'hypoparathyroïdie est une composante de la triade de Whitaker avec la candidose cutanéo-muqueuse et la maladie d'Addison. On peut détecter des anticorps anti-NALP5 très spécifiques de l'auto-immunité antiparathyroïdienne de cette maladie très rare, à début pédiatrique, autosomique récessive.

L'origine auto-immune est suspectée dans les hypoparathyroïdies spontanées isolées, parfois authentifiée par la caractérisation d'auto-anticorps antirécepteurs du calcium.

Hypoparathyroïdies fonctionnelles

Elles sont transitoires, réversibles, explicables :
- en période néonatale par une hypercalcémie maternelle : toute crise tétanique survenant 15 jours à 3 semaines après la naissance conduit à rechercher notamment un hyperparathyroïdisme primaire chez la mère ;
- en postopératoire au décours de la cure chirurgicale d'un adénome parathyroïdien hyperfonctionnel, encore que l'hypocalcémie résulte surtout de l'accroissement de la fixation osseuse du calcium *(hungry bone syndrome)* ;
- au cours des déficits magnésiens qui déterminent des hypocalcémies parathyréoprives plutôt que parathyroïdo-résistantes. Ceux-ci s'observent dans des déséquilibres nutritionnels sévères, lors des traitements au long cours par les thiazidiques ou par les inhibiteurs de la pompe à protons.

Traitement

Lors d'une crise tétanique

L'injection intraveineuse directe d'une ampoule d'un sel de calcium (10 mL apportant 90 mg de calcium-élément) suffit à enrayer la crise.

En cas d'état de mal, s'impose la perfusion par exemple de quatre ampoules d'un sel de calcium associée à un dérivé directement actif de la vitamine D.

En traitement de fond

Les dérivés métaboliquement actifs de la vitamine D sont ordinairement requis : 25-hydroxycholécalciférol (Dédrogyl® 20 à 30 gouttes/j) ou mieux, en raison du défaut d'activation de la vitamine D lié au déficit en PTH, 1α-dérivé (Un-Alfa® 1 à 3 μg/j) ou 1-25-hydroxycholécalciférol (Rocaltrol® 3 à 5 cp/j). Il est indispensable d'associer un apport oral de calcium (500 mg à 1 g/j) pour éviter que l'action d'une dose pharmacologique de vitamine D ne détermine un appauvrissement du stock calcique osseux. Le but du traitement est d'obtenir la correction de l'hypocalcémie, de l'hyperphosphorémie, tout en évitant d'accroître excessivement la calciurie (l'action des dérivés vitaminiques D sur la résorption tubulaire du calcium est moins puissante que celle de la PTH).

> Le traitement de l'hypoparathyroïdie conduit à corriger en principe la calcémie, la phosphorémie, le produit phospocalcique sanguin et la calciurie.

Le traitement nécessite par conséquent des surveillances régulières de la calcémie, de la phosphorémie, de la calciurie et de la créatininurie des 24 heures. Une surcharge en vitamine D est responsable d'hypercalcémie. L'augmentation du produit phosphocalcique sanguin (> 3 500) expose aux calcifications tissulaires. La constatation d'une hypercalciurie conduit à recommander l'entretien d'une diurèse abondante pour prévenir lithiases et néphrocalcinoses. Pour éviter cet écueil, il faut souvent maintenir une calcémie normale basse ou un peu basse, parfois associée à un diurétique thiazidique (avec un apport potassé) puisque la médication réduit la réabsorption tubulaire du calcium.

La place de PTH recombinante isolément (à la pompe), ou plutôt en association (pour réduire l'hypercalciurie), est encore imparfaitement précisée. Le coût de la médication est très élevé.

En cas de grossesse, il faut éviter l'hypocalcémie maternelle délétère pour le développement fœtal. Les besoins en calcitriol sont susceptibles de se réduire au cours de la grossesse, possiblement du fait de modifications de l'activation de la vitamine D et de la production placentaire et mammaire de PTHrP.

Pseudo-hypoparathyroïdies

Ce sont les états de résistance à la PTH liés à une insensibilité des récepteurs, surtout rénaux, à l'action de l'hormone. La description en revient à Fuller Albright qui dans les années 1940 aux États-Unis a été le premier médecin à évoquer un état de résistance tissulaire à une hormone. La maladie a secondairement été identifiée comme une anomalie génétique du gène *GNAs* codant pour les protéines de liaison entre le récepteur hormonal et l'unité effectrice.

Les pseudo-hypoparathyroïdies (PSHP) revêtent une grande diversité d'expression en liaison avec l'extension des résistances hormonales et l'anomalie génétique.



Figure 4.13 Présentation typique de l'ostéodystrophie d'Albright : sujet de petite taille, visage arrondi, tendance à l'embonpoint.

Pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A

Elle est particulière par un *habitus* dit de l'« ostéodystrophie d'Albright » : petite taille, surcharge pondérale, faciès arrondi, brachymétacarpie complète ou élective des 4e et 5e métacarpiens, brachymétatarsie, calcifications sous-cutanées, strabisme, altérations modérées du développement cognitif… (figures 4.13 et 4.14).

Il s'y associe des manifestations tétaniques, des risques trophiques analogues à ceux de l'hypoparathyroïdie. Cependant la calcémie coïncide avec une valeur accrue de la PTH. L'insensibilité à la parathormone pourrait être attestée par le test à la PTH exogène (test d'Ellsworth-Howard) qui n'accroît pas la phosphaturie, ni ordinairement la réponse plasmatique et urinaire de l'AMPc.

L'affection est liée à un défaut génétiquement transmis de la production de la protéine de liaison stimulante (Gs) liant le récepteur de la PTH à l'unité effectrice productrice d'AMPc à partir de l'ATP sous l'action de l'adénylcyclase. L'ubiquité de cette protéine de liaison explique la multiplicité des résistances hormonales associées : à la TSH, aux gonadotrophines, à la GH, à la leptine, aux catécholamines, à la calcitonine. Elle rend compte aussi des altérations constatées des sensorialités, notamment auditives, olfactives. Une anomalie du gène *GNAS* est responsable de la transmission





Figure 4.14 Main de la pseudo-hypoparathyroïdie. a. Courte et épaisse avec bachymétacarpie, élargissement singulier de la dernière phalange du pouce (signe de Mulder). **b.** Correspondance radiographique.

familiale de la maladie avec une expression différente selon que l'affection est transmise par le père ou la mère (mécanisme dit de l'empreinte génétique).

Pseudo-hypoparathyroïdie de type 1b

La résistance à la PTH n'altère pas le phénotype, s'accompagne parfois d'hypothyroxinémie. Elle est liée à une anomalie du gène de la syntaxine, partenaire fonctionnel de Gs.

Autres états

D'autres états sont possibles : pseudo-hypoparathyroïdie de type 1c (avec altération en aval de la production d'AMPc), pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie (se marquant par une ostéodystrophie d'Albright isolée, sans troubles métaboliques ni hormonaux), pseudo-hypo-hyperparathyroïde (avec une expression osseuse sévère de l'excès de PTH déterminant des signes radiographiques de résorption osseux analogues à ceux observés au cours des hyperparathyroïdismes primaires).

La prise en charge thérapeutique de ces hypocalcémies liées à la résistance hormonale des pseudo-hypoparathyroïdies est analogue à celle des hypoparathyroïdies vraies. Il faut veiller à assurer aussi la correction des éventuels déficits hormonaux associée : en hormones thyroïdiennes, en hormone de croissance notamment.

Autres tétanies dysmétaboliques et spasmophilie

L'excitabilité neuromusculaire est liée à l'état d'imprégnation calcique, magnésien, potassé et du pH sanguin. Elle est définie par l'équation de Loeb et dépend du rapport :

$$\frac{Na^{+} + K^{+} + OH^{-}}{Ca^{++} + Mg^{++} + H^{+}}$$

L'état d'hyperexcitabilité neuromusculaire peut aussi survenir en l'absence de tout désordre métabolique. Cet état est alors désigné sous le nom de spasmophilie ou tétanie normométabolique.

Tétanie dysmétabolique

En liaison avec l'équation de Loeb, une tétanie liée à des désordres métaboliques est susceptible d'être observée :

- dans les autres hypocalcémies d'origine non parathyroïdienne, liées :
  - aux défauts d'apport et d'absorption de calcium et de vitamine D, aux défauts d'ensoleillement : dénutritions, rachitisme commun de l'enfant, gastrectomie, pancréatite chronique, obstruction biliaire, malabsorption intestinale…,
  - aux défauts d'activation de la vitamine D : rachitismes pseudo-carentiels vitamino-résistants par défaut de 1α-hydroxylase (type 1) ou par résistance du récepteur de la vitamine D (type 2), hépatopathies sévères,
  - aux excès de catabolisme de la vitamine D naturelle sous l'effet d'inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital. Leur consommation prolongée est responsable d'ostéomalacie des anticonvulsivants, si on ne prend pas garde d'associer une vitaminothérapie D ;
- des situations d'alcalose respiratoire par hyperventilation (syndrome de Guillain-Barré) ou ventilation assistée, ou d'origine métabolique (vomissements abondants comme dans la sténose du pylore (classique tétanie de Küssmaul), l'hyperaldostéronisme primaire ;
- des hypomagnésémies (carence nutritionnelle sévère, traitement par diurétique de l'anse, par inhibiteurs de la pompe à protons) ;
- en revanche, les hyperkaliémies coïncident ordinairement avec une acidose comme chez l'insuffisant rénal. C'est pourquoi elles ne déterminent guère de tétanie qui s'observe plutôt dans les situations d'alcalose hypokaliémique.

Tétanie normométabolique ou spasmophilie

On réserve ce terme aux sujets qui ont des crises d'allure tétanique avec souvent une séméiologie moins pure (avec notamment des contractures atypiques) s'accompagnant d'hyperventilation (l'affection est désignée dans la littérature anglo-saxonne sous le nom de syndrome d'hyperventilation) et d'un riche cortège de signes fonctionnels divers.

Les crises ne surviennent jamais lorsque le sujet est seul, mais plutôt lors de situations conflictuelles, en atmosphère confinée (grands magasins, amphithéâtre…) qui contribue à la soif d'air et à l'hyperpnée.

Des signes d'hyperexcitabilités intercritiques sont manifestes, sous forme d'un signe de Chvostek, d'une hyperréflectivité ostéotendineuse. L'épreuve d'hyperpnée est souvent plus démonstrative que la manœuvre de Trousseau. Elle permet de faire comprendre au sujet le facteur qui déclenche la crise, et ainsi le moyen qu'il a de pouvoir l'enrayer.

En revanche, la calcémie, la kaliémie, la magnésémie sont normales.

La spasmophilie est le type même de l'affection psychosomatique. Elle correspond plutôt à une présentation qu'à une pathologie. La situation est à gérer avec écoute et bienveillance. Il est possible qu'existe une participation métabolique latente contribuant aux phénomènes. Mais la part neuropsychique est ordinairement prédominante. On se gardera de médications à visée métabolique. Les sédatifs nervins, les décontracturants musculaires, traditionnellement sous forme de diazépam (Valium®), les séances de relaxation donnent parfois de bons résultats.

Chapitre 5

Surrénales

PLAN DU CHAPITRE

Bases anatomiques et fonctionnelles

Les glandes ou capsules surrénales sont les plus vitales des glandes endocrines. Seules productrices des hormones de rétention du sel, elles contribuent à la conservation de l'eau. Ce sont elles qui permettent aux individus de s'élever au-dessus du plan du sol. Elles ont un rôle fondamental dans la régulation tensionnelle, les métabolismes, l'adaptation au stress.

De forme en amande, elles sont profondément enfouies dans la graisse rétropéritonéale, se situant plus exactement en avant du pôle supérieur du rein que chapeautant le rein lui-même.

Elles sont constituées de la cortico- et de la médullosurrénale. D'une part, la corticosurrénale est responsable de la production des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes et des sexocorticoïdes au sein de trois zones glomérulée, fasciculée et réticulée, fonctionnellement distinctes mais anatomiquement imparfaitement délimitées. D'autre part, la médullosurrénale participe à la production des catécholamines, qu'assure en réalité l'ensemble du tissu chromaffine diffus dans l'organisme (figure 5.1).

La production des gluco- et des sexocorticoïdes est dépendante de celle de la corticotrophine (ACTH). Celle des minéralocorticoïdes est surtout liée au système rénine–angiotensine, même si les premières étapes de la biosynthèse ont une dépendance vis-à-vis de l'antéhypophyse. Enfin, la synthèse des catécholamines est régulée par les concentrations des hormones, mais aussi par le tonus sympathique.

Soulignant la complexité du système et justifiant l'organisation en une seule et même glande, la synthèse de l'adrénaline, dernière étape parachevant la production des catécholamines, est elle-même dépendante des glucocorticoïdes.

Embryologiquement, l'origine des glandes surrénales est double :

- mésoblastique pour la corticosurrénale qui à partir de la 5e semaine de la vie embryonnaire se constitue en un cortex fœtal primitif (régressant après la naissance) et un cortex définitif se différenciant en trois zones histophysiologiques ;
- ectoblastique pour la médullosurrénale. Les cellules chromaffines d'origine ganglioneurale envahissent la face interne de l'ébauche corticale, s'organisent en amas et en cordons, constituant la médullaire.

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

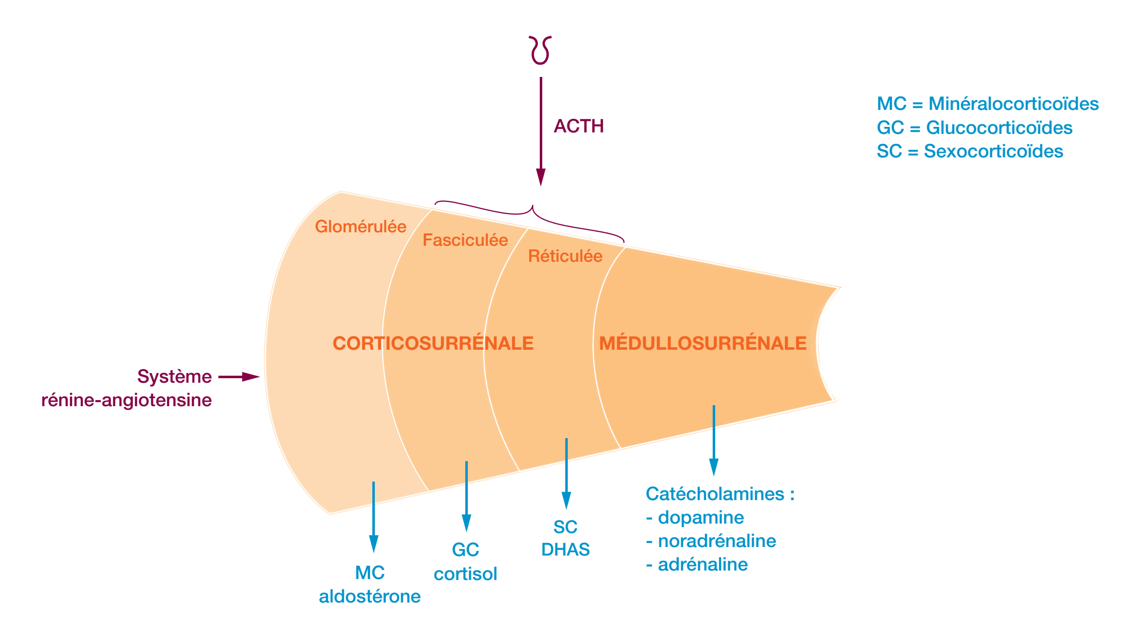


Figure 5.1 **Organisation fonctionnelle de la surrénale.**

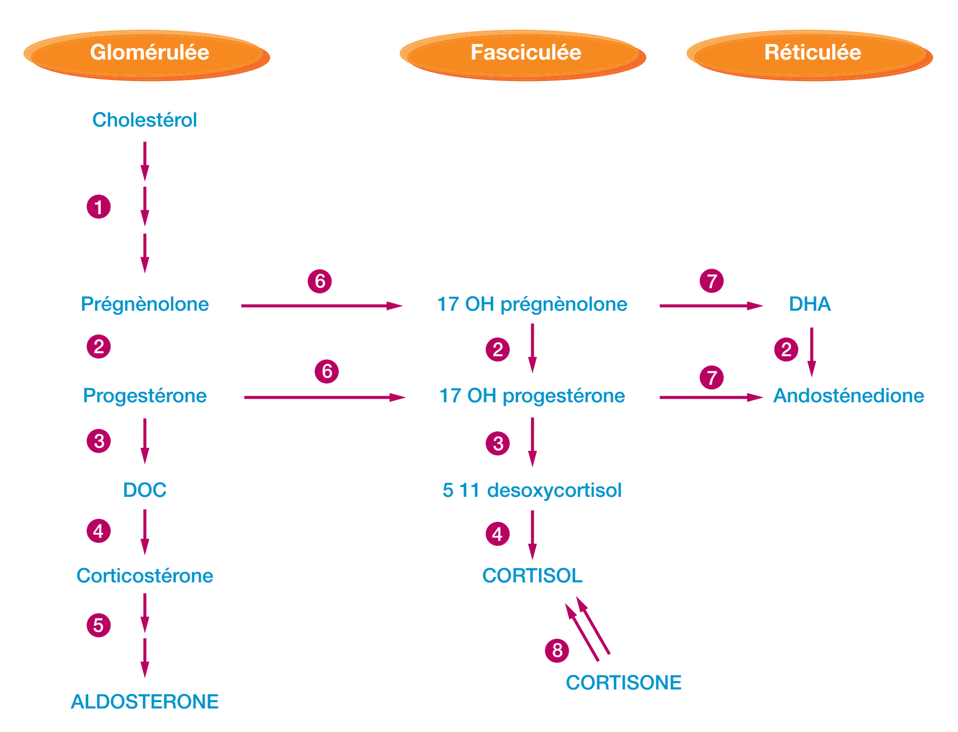


Figure 5.2 **Biosynthèse des hormones corticosurrénales.** 1. 20-22 OHase, 20-22 desmolase ; 2. 3 βOH deshydrogénase ; 3. 21 OHase ; 4. 11 β OHase ; 5. 18 aldolase ; 6. 17 α OHase ; 7. 17-20 desmolase ; 8. 11 β OH-stéroïde deshydrogénase.

Anatomiquement, les glandes surrénales constituent deux petites glandes jaunâtres de 6 à 10 g, lobulées et aplaties, fixées dans la loge fibreuse périrénale. La vascularisation artérielle est assurée à droite comme à gauche par trois pédicules issus de la diaphragmatique inférieure, de l'aorte et de l'artère rénale. Les veines ne sont pas satellites des artères : la veine surrénale gauche se jette dans la veine rénale, celle de la surrénale droite directement dans la veine cave inférieure (ce qui rend son cathétérisme plus délicat).

Corticosurrénale

Hormones corticosurrénales (figure 5.2)

Le précurseur commun à tous les stéroïdes est le cholestérol. Il est directement synthétisé par la surrénale ou puisé dans le sang circulant. Cette propriété est mise à profit pour la visualisation scintigraphique de la surrénale par le noriodocholestérol où le cholestérol est marqué par l'iode radioactif.

L'étape limitante de la biosynthèse est constituée par la production de la Δ-5-prégnènolone, à la suite de l'intervention de trois enzymes (20-α-hydroxylase, 22-hydroxylase et 20-22-desmolase). La Δ-5-prégnénolone constitue la plaque tournante de la synthèse des diverses hormones de la corticosurrénale.

Ou bien à partir de la Δ-5-prégnénolone, s'exerce l'influence de la 3β-hydroxy-stéroïde-deshydrogénase, de la 21-hydroxylase et de la 11β-hydroxylase : on est conduit à partir de la progestérone vers les minéralocorticoïdes, rétentionnistes en eau et en sel. Les miéralocorticoïdes comprennent la désoxycorticostérone (DOC), la corticostérone, enfin l'aldostérone formée sous l'influence d'une 18-aldolase, spécifiquement produite par la zone glomérulée et comportant une 18-hydroxylase, puis une 18-hydroxy-déshydrogénase.

Ou bien à partir de la Δ-4-prégnénolone s'exerce l'influence d'une 17-α-hydroxylase : on est alors conduit vers la production d'une part des glucocorticoïdes, d'autre part des sexocorticoïdes. Pour la synthèse des glucocorticoïdes, après l'influence de la 17-α-hydroxylase interviennent dans la fasciculée à nouveau la 3β-hydroxy-stéroïde-deshydrogénase, la 21-hydroxylase et la 11β-hydroxylase assurant la production de la 17-hydroxyprégnénolone, de la 17-hydroxy-progestérone et du désoxycorticol, puis du cortisol. Le cortisol est une hormone puissante à effet glucocorticoïde mais aussi minéralocorticoïde. Il s'équilibre avec la cortisone, douée d'une plus faible activité grâce à la 11β-hydroxystéroïde deshydrogénase présente dans la corticosurrénale, mais aussi le foie. L'activité de cette enzyme est soumise à des facteurs génétiques, au niveau d'imprégnation par les hormones thyroïdiennes, enfin à l'influence de la glycyrrhizine présente dans la réglisse. Les déséquilibres au profit du cortisol expliquent les états d'excès apparent de minéralocorticoïdes, responsables d'hypertension artérielle avec hypokaliémie.

> La prise de réglisse, l'hypothyroïdie et certaines prédispositions génétiques rendent compte d'hypertension artérielle avec hypokaliémie par augmentation du rapport cortisol/cortisone.

La synthèse des sexocorticoïdes au sein de la réticulée requiert la rupture de la chaîne latérale à partir de la 17-hydroxyprégnénolone et la 17-hydroxy-progestérone grâce à une desmolase (C17-C20). Elle permet la formation de la déhydroépiandrostérone (DHEA), hormone sans récepteur spécifique, mais susceptible de s'activer en androgènes (androstènedione et testostérone), puis en estrogènes (grâce à l'aromatase).

Il n'est nul besoin pour la pratique de retenir l'ensemble des étapes de la biosynthèse hormonale. L'essentiel est de comprendre la sélectivité relative des productions des minéralocorticoïdes dans la glomérulée dont le chef de file est l'aldostérone, des glucocorticoïdes dans la réticulée dont le produit le plus achevé est le cortisol, enfin des sexocorticoïdes dans la réticulée représentés par la DHEA, précurseur d'androgènes et d'estrogènes (voir figure 5.2). Se souvenir aussi que l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale est la 21-hydroxylase dont la défaillance conduit à un défaut relatif ou absolu du cortisol : d'où le défreinage de l'ACTH, la constitution d'une hyperplasie corticosurrénale, et l'accumulation en amont de la 17-hydroxyprogestérone. Le déficit enzymatique peut éventuellement mais non nécessairement concerner la synthèse des minéralocorticoïdes (d'où le syndrome de perte de sel et le risque majeur de déshydration lorsque le bloc est complet, affectant les deux lignées).

Fonction minéralocorticoïde

Elle est le fait de l'aldostérone, mais aussi de ses précurseurs, surtout de la désoxycorticostérone (DOC). Ces hormones constituent un facteur de rétention du sodium. C'est en ce sens qu'elles sont particulièrement vitales si on veut bien considérer que 70 % du poids du corps est constitué d'eau et qu'il est possible de conserver ce stock liquidien seulement grâce à la rétention sodée. Leur défaillance est source de collapsus, leur excès responsable d'hypertension artérielle.

L'effet de rétention sodée des minéralocorticoïdes s'exerce au niveau du tubule rénal, plus accessoirement de l'intestin, des glandes salivaires, sudoripares, et du muscle. Au niveau du rein, l'effet de l'aldostérone concerne le tubule distal : après la filtration glomérulaire, la majorité du sodium et du potassium a été réabsorbée par le tubule proximal. La faible quantité de sodium qui parvient au niveau du tube distal est réabsorbée activement par l'aldostérone, en échange de K^+ et H^+ qui à ce niveau entrent en compétition, L'aldostérone intervient aussi sur l'excrétion du Mg^{++} dont les modifications sont analogues à celles du K + (figure 5.3).

Ainsi l'aldostérone contribue à la rétention sodée et à l'augmentation des liquides extracellulaires, à l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et à l'acidose urinaire.

Cependant la prolongation de l'excès de l'aldostérone et l'augmentation des liquides extracellulaires sont intolérables pour l'organisme. Après quelques jours, l'effet de réabsorption de sodium s'interrompt, et l'élimination urinaire en sodium s'équilibre avec les apports. C'est le phénomène d'échappement. Il concerne le sodium mais non le potassium, et ne s'exerce pas sur les récepteurs extrarénaux. Son mécanisme est imparfaitement compris, implique une diminution de la réabsorption tubulaire proximale du sodium dépendant de l'expansion volumique et de la production d'un troisième facteur hormonal, une prostaglandine.

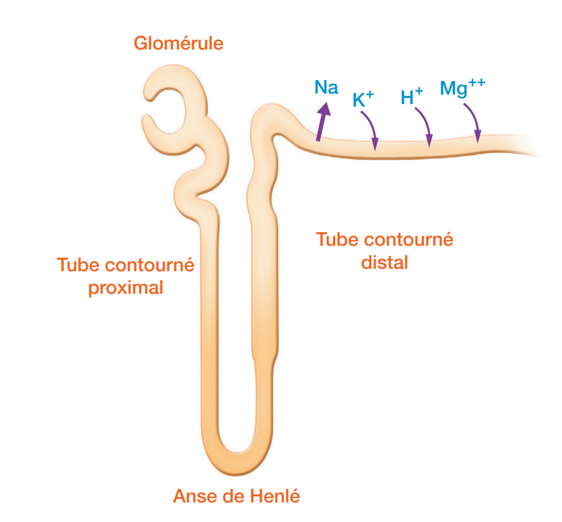


Figure 5.3 Effet de l'aldostérone sur le tube contourné distal : réabsorption de Na^+, élimination de K^+, H^+, Mg^{++}.

L'aldostérone est faiblement liée à la transcortine et à l'albumine. Les deux tiers de l'aldostérone circulent librement dans le plasma. Les concentrations d'aldostérone sont soumises à un rythme nycthéméral, dépendant de la position, de l'apport sodé, de la kaliémie.

Comme tous les stéroïdes, l'aldostérone pénètre dans les cellules, se lie à une protéine cytosolique et le couple hormone–récepteur cytosolique induit au niveau du noyau une protéine intervenant dans la perméabilité cellulaire au sodium.

La production des minéralocorticoïdes est dépendante pour une faible part de l'ACTH hypophysaire qui contrôle la production initiale limitante des stéroïdes surrénaux à partir du cholestérol. Le principal facteur de régulation est constitué par le système rénine–angiotensine.

La rénine est une enzyme protéolytique produite par l'appareil juxtaglomérulaire. Celui-ci est constitué d'une part par un épaississement des cellules myoépithélioïdes au niveau de l'artériole glomérulaire efférente (justement productrice de la rénine), d'autre part par la macula densa qui correspond à un épaississement des cellules tubulaires distales, accolées entre artérioles afférentes et efférentes du glomérule, enfin par les cellules du lacis, structurellement un peu analogue au tissu nodal, capables de transmettre une information entre la macula densa et les cellules myoépithéliales de l'artériole glomérulaire afférente productrice de rénine (figure 5.4).

La sécrétion de rénine est mise en jeu par la diminution de la pression dans l'artériole glomérulaire afférente (et donc indirectement par la volémie), aussi par les modifications du contenu en sodium du tube contourné distal, enfin par la stimulation sympathique.

À partir de l'angiotensinogène hépatique, glycoprotéine dont les concentrations sont influencées par le degré d'imprégnation estrogénique, la rénine clive l'angiotensine I (un décapeptide). L'enzyme de conversion, produite notamment par le poumon, convertit l'angiotensine I en angiotensine II (un octapeptide), qui constitue d'une part un puissant vasoconstricteur (10 à 20 fois plus puissant que les catécholamines), d'autre part un stimulant de la production de l'aldostérone par la glomérulée des corticosurrénales (figure 5.5).

La sécrétion de l'aldostérone est aussi directement dépendante du potassium : l'hypokaliémie freine la production d'aldostérone, l'hyperkaliémie la stimule.

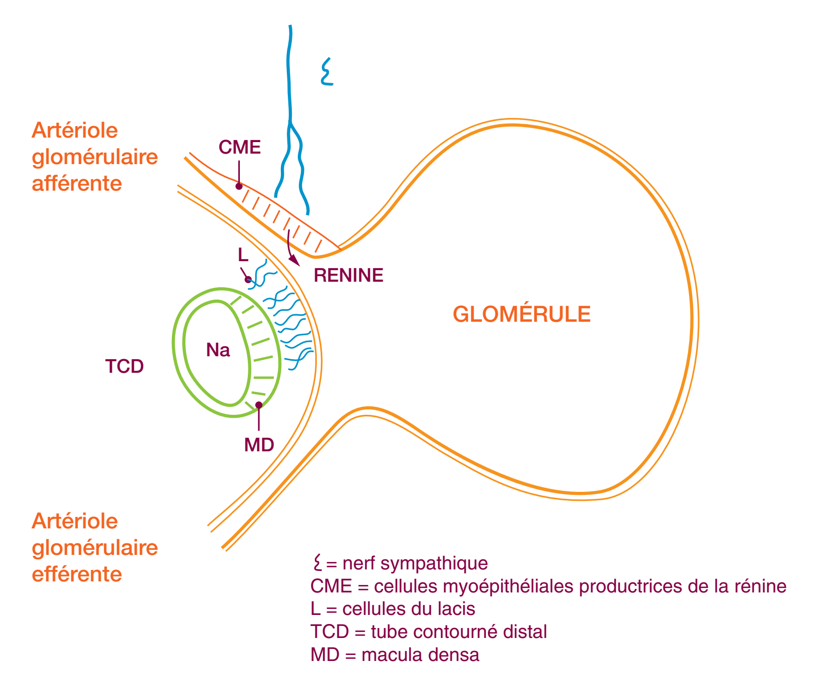


Figure 5.4 Appareil juxtaglomérulaire. Il est constitué par : les cellules myoépithéliales (CME) de l'artériole glomérulaire afférente, productrices de la rénine, sensibles à la pression de perfusion de l'artériole glomérulaire afférente et à la stimulation sympathique (Σ) ; la macula densa (MD), épaississement du tube contourné distal qui vient s'accoler à proximité du glomérule ; les cellules du lacis (L), tissu de connexion capable d'informer les cellules myoépithéliales sur la charge en sodium du tube contourné distal.

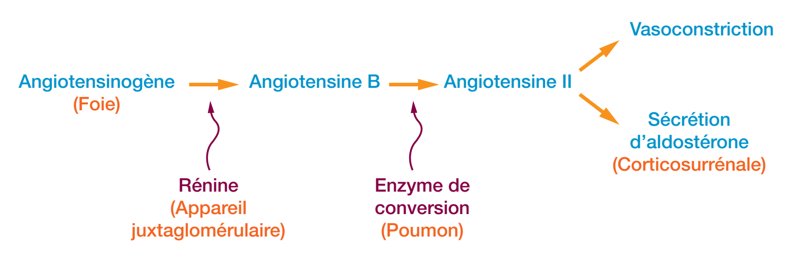


Figure 5.5 Le système rénine–angiotensine–aldostérone.

Il faut souligner la production de rénine ou d'isorénine en dehors du rein, notamment dans le cerveau, l'endothélium vasculaire, l'utérus. L'angiotensine II est détruite par les angiotensinases en peptides inactifs.

L'enzyme de conversion interagit aussi avec la bradykinine, le système des kinines–kallicréines impliqué dans la constriction vasculaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion réduisent les taux d'angiotensine 1, mais sont également actifs sur ces éléments. La toux, l'angio-œdème de la tête et du cou, parfois observés sous ce type de médications sont attribués à un défaut de catabolisme de la bradykinine et à un accroissement de son taux circulant.

Fonction glucocorticoïde

Elle est le fait du cortisol et aussi de la cortisone. L'effet glucocorticoïde des minéralocorticoïdes est presque négligeable dans l'espèce humaine.

L'effet des glucocorticoïdes est fondamentalement catabolisant. Au niveau des tissus extrahépatiques, notamment du muscle, le cortisol bloque la pénétration intracellulaire des acides aminés. Leur concentration augmente dans le plasma. Ils sont utilisés au niveau du foie pour la néoglucogenèse après transformation par les transaminases. La libération de leur composant azoté explique l'augmentation de l'urée urinaire.

L'effet hyperglycémiant des glucocorticoïdes s'explique par l'augmentation de la néoglucogenèse hépatique à partir des amino-acides glucoformateurs, aussi par l'augmentation de la glycogénolyse au niveau des tissus extrahépatiques, enfin par une diminution de la pénétration cellulaire du glucose par inhibition de la glucokinase. Cet effet hyperglycémiant et d'appauvrissement en glycogène des tissus extrahépatiques est en partie compensé par un hyperinsulinisme secondaire qui contribue aussi à la glycogénogenèse hépatique.

Une même dualité existe sur le métabolisme lipidique. D'une part, le cortisol contribue à la lipolyse (et à la libération des acides gras à partir des triglycérides) et entrave la lipogenèse du fait de la réduction de la disponibilité cellulaire en glucose. D'autre part, l'action de l'insuline s'oppose à cet effet catabolisant des glucocorticoïdes avec des sites d'action différents.

L'effet catabolisant s'exerce dramatiquement sur l'os dont le remodelage osseux est accru. Cet effet est d'autant plus évident que les glucocorticoïdes s'opposent à l'absorption intestinale du calcium, négativent la balance calcique, favorisent le défreinage de la parathormone, et déterminent une situation d'hyperparathyroïdisme secondaire.

Sur le métabolisme hydro-ionique, le cortisol accroît la filtration glomérulaire. Cependant à fortes doses l'effet rétentionniste en eau et en sel l'emporte. Cet effet de type minéralocorticoïde explique la tendance à l'alcalose hypokaliémique des glucocorticoïdes à fortes doses.

D'autres effets sont observés : démarginalisation des leucocytes favorisant l'hyperleucocytose et l'augmentation des neutrophiles ; lymphopénie relative et absolue ; effet anti-inflammatoire et dépresseur de la production d'anticorps, des réactions d'hypersensibilité retardée et allergiques ; effet excitateur sur les activités cérébrales et psychiques ; diminution de la sécrétion cholinergique et altération des propriétés protectrices du mucus gastrique contribuant aux ulcères gastroduodénaux…

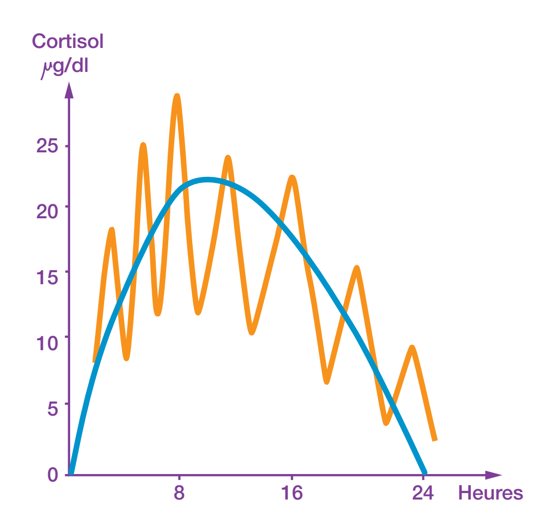


Figure 5.6 Cycle du cortisol. La cortisolémie est maximale à 8 h, se réduit dans la matinée et l'après-midi, est très basse ou presque nulle à minuit. En réalité, la cortisolémie dépend aussi des taux de transcortine et de fait du degré d'imprégnation œstrogénique. Elle est aussi soumise à des pulses de sécrétion d'ACTH ce qui explique de grandes variations d'un moment à l'autre vers la même heure. L'imprégnation glucocorticoïde est liée à la surface sous la courbe que reflète mieux le cortisol libre urinaire.

La production du cortisol est directement dépendante de celle de l'ACTH produite par les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. C'est la dépendance vis-à-vis de l'ACTH qui explique le rythme nycthéméral de la sécrétion (maximum à 8 h, presque nulle à 24 h), et les oscillations sécrétoires : celles-ci rendent compte des fluctuations de la cortisolémie qui le matin à 8 heures peut être physiologiquement de 10 ou 30 µg/100 mL, même si la valeur est habituellement proche de 20 µg/100 mL (figure 5.6).

Le cortisol est fortement lié à la transcortine dont la concentration augmente sous l'influence des estrogènes. Le cortisol se lie aussi à l'albumine. Environ 8 % du cortisol plasmatique est libre, directement actif, bien reflété par la mesure du cortisol salivaire et celle du cortisol libre urinaire, reflet de sa production quotidienne.

Ne pas s'étonner des valeurs hautes de la cortisolémie observées physiologiquement chez les femmes enceintes ou soumises à la contraception œstroprogestative.

Fonction sexocorticoïde

Dans la zone réticulée la plus profonde des corticosurrénales sont élaborés la déhydroépiandrostérone (DHEA) et son dérivé sulfate (DHAs), ainsi que l'androstènedione. La surrénale ne produit pas directement la testostérone ou l'estradiol, mais DHA et androstènedione sont des précurseurs à la fois des androgènes et des estrogènes. C'est pourquoi ils sont désignés sont le nom de sexocorticoïdes.

Leur production est aussi sous la dépendance de l'ACTH. Mais elle s'éteint progressivement au-delà de la cinquantaine, alors que cet épuisement n'atteint pas celle des glucocorticoïdes. De plus, les sexocorticoïdes n'ont pas de pouvoir de rétrocontrôle vis-à-vis de l'ACTH.

Phénylalanine → Tyrosine → DOPA → Dopamine → Noradrénaline → Adrénaline

↑ étape limitante
inhibition compétitive
par l'α-méthylparatyrosine

↑ PhénylEthanolamine-N-Transférase
spécifiquement médullosurrénalienne
activée par le cortisol

Figure 5.7 Biosynthèse des catécholamines.

DHA et androstènedione sont produits à la fois par l'ovaire et la corticosurrénale. En revanche, le sulfate de DHA est spécifique de la corticosurrénale, il possède une longue demi-vie. Il est quantitativement plus abondant que la DHA (ses concentrations plasmatiques sont 200 à 400 fois supérieures). C'est pourquoi chez les sujets jeunes, il constitue un marqueur précieux de l'activité corticotrope.

Médullosurrénale

Elle est d'origine neuroectodermique, issue des crêtes neurales, et s'intègre au système nerveux sympathique. Elle peut être considérée comme l'équivalent d'un ganglion sympathique dans le neurone préganglionnaire est le nerf splanchnique, et libérant son produit de sécrétion non pas dans une synapse mais directement dans la circulation sanguine.

Le tissu chromaffine (= colorable par les sels de chrome) qui produit ces catécholamines n'est pas localisé au niveau de la médullosurrénale. Il constitue des amas cellulaires, toujours situés sur la ligne médiane depuis la base du crâne, la région cervicale, le médiastin, le rétropéritoine jusqu'au pelvis. Il se concentre notamment au niveau des glomus carotidiens, des régions rétrocardiaque et juxtasurrénale, du tubercule de Zuckerkandl (à hauteur de la bifurcation aortique et des artères iliaques primitives), dans les régions paravésicales et la paroi vésicale elle-même.

Catécholamines

Les hormones produites sont au nombre de trois : dopamine, noradrénaline (ou norépinéphrine) et adrénaline (épinéphrine). Seule la médullosurrénale produit l'adrénaline, dont la synthèse nécessite la présence d'enzymes stimulées par le cortisol.

Dopamine, noradrénaline et adrénaline ont en commun un noyau diphénol (ou catéchol) et une chaîne latérale comportant une amine, d'où leur dénomination de catécholamines.

Le précurseur est un acide aminé, la phénylalanine. Son hydroxylation conduit à la tyrosine, utilisé pour la synthèse de la mélanine, des hormones thyroïdiennes, et aussi des catécholamines au niveau du tissu chromaffine. Des étapes d'hydroxylation et de décarboxylation puis d'hydroxylation conduisent à la dopa, à la dopamine, puis à la noradrénaline. La dernière étape spécifique de la médullosurrénale est une méthylation par les phényléthalolamine-N-méthyltransférase dont l'activité est favorisée par le cortisol issu de la corticale voisine (figure 5.7).

Les hormones produites sont stockées dans des granules sécrétoires en liaison avec l'ATP et des protéines dont la chromogranine A. Elles confèrent la coloration brune avec les sels de chrome, ce qui constitue une réaction chromaffine ou phéochrome (φαεοσ = brun).

Les catécholamines sont libérées dans la circulation sanguine par exocytose, sous l'influence de la stimulation splanchnique, en relais des centres sympathiques bulbaires et cérébraux. D'autres facteurs comme le froid, l'émotion, l'anxiété, l'hypoglycémie, l'hypercapnie, l'hypotension artérielle, les traumatismes… déclenchent la sécrétion des catécholamines. La production quotidienne des catécholamines est de l'ordre de 6 à 10 mg dans les conditions basales. La médullosurrénale n'est responsable que du 1/10e de la production de noradrénaline.

Les catécholamines sont présentes à de très faibles concentrations dans la circulation sanguine, sous forme libre, ou liées à des protéines, ou fixées dans les hématies. Elles ont une demi-vie brève (de l'ordre de 30 secondes), ce qui explique la fugacité de leur action. Elles sont en effet rapidement inactivées du fait d'un recaptage cellulaire, au niveau des terminaisons nerveuses *(uptake)* ou du tissu chromaffine *(re-uptake)*, de leur élimination urinaire et de leur catabolisme. Le catabolisme sous l'influence de la catécholamine-O-méthyltransférase (COMT) et de la monoamine-oxydase (MAO) conduit à la production de méthoxy-dérivés (métadrénaline, normétadranéline, méthoxytyramine), de demi-vie beaucoup plus prolongée. De ce fait, leur mesure facilite l'évaluation de la production surrénale lors des dosages dans le plasma et les urines (figure 5.8).

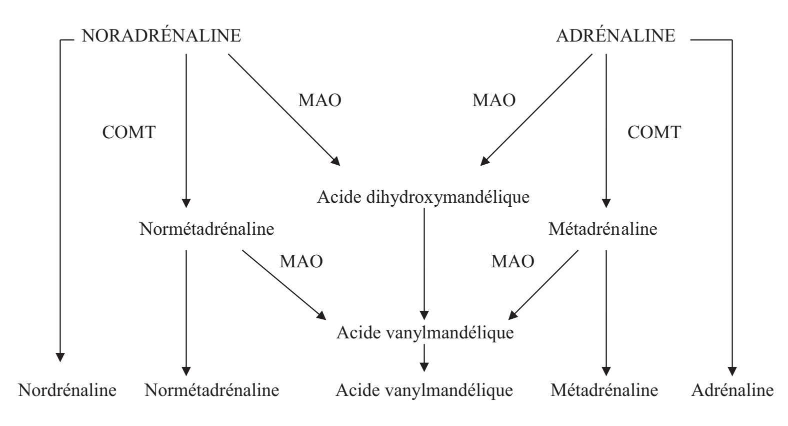


Figure 5.8 Voie d'élimination des catécholamines. COMT : catécholamines-N-méthyltransférase. MAO : monoamine-oxydase.

Fonction catécholaminique

Adrénaline et noradrénaline ont fondamentalement pour vertu l'adaptation de l'organisme au stress. Toute leur activité prédispose par exemple l'individu à fuir en cas de danger. Cette notion facilite la compréhension de leurs activités complexes.

Celles-ci ont en effet des spécificités d'action différentes selon les tissus et selon la nature des hormones. On peut ainsi les schématiser :

1. Les catécholamines exercent leurs effets au niveau de deux types de récepteurs membranaires :

- récepteur α dont la stimulation est responsable de la majorité des effets « excitateurs » des catécholamines : vasoconstriction, constriction utérine et urétérale, contraction du sphincter vésical et anal, mydriase ;
- récepteur β qui détermine des effets « inhibiteurs » des catécholamines : vasodilatation ; bronchodilatation ; relaxation utérine, de la paroi intestinale, du muscle vésical. Une exception : la stimulation du myocarde.

Les actions métaboliques sont liées aux effets β : lipolyse, glycogénolyse, stimulation de la rénine, de la PTH. Une exception : l'insulino-sécrétion est un effet α.

Les récepteurs β sont séparés en deux sous-groupes :

- effet β1 : action cardiaque et glycogénolyse ;
- effet β2 : effet relaxant sur les fibres musculaires lisses (vaisseaux et bronches) et lipolyse.

2. **La noradrénaline possède des effets α très prédominants. L'adrénaline a des effets β prédominant à faible dose, mais des effets α à doses plus fortes.**

À très fortes doses, comme on l'observe au cours des phéochromocytomes, adrénaline et noradrénaline perdent leur spécificité d'action.

3. Globalement au niveau l'organisme, l'effet des catécholamines est le suivant :

- sur le cœur : effet chronotrope, dromotrope, inotrope, bathmotrope (avec action prédominante de la noradrénaline) ;
- sur les vaisseaux : la noradrénaline entraîne une vasoconstriction intense et généralisée, n'épargnant que les coronaires. L'adrénaline détermine une vasoconstriction des territoires cutané, splanchnique, splénique et rénal (effet α), avec une redistribution au niveau du cœur, des muscles, du cerveau ;
- sur la pression artérielle : augmentation des chiffres tensionnels du fait de l'augmentation du débit cardiaque (adrénaline), des résistances périphériques (noradrénaline) ;
- sur la musculature lisse : bronchodilatation, mydriase, relâchement du muscle intestinal, du détrusor ;
- sur les sphincters : contraction des sphincters de l'anus et de la vessie ;
- sur les métabolismes :
  - effet hyperglycémiant par inhibition de l'insulino-sécrétion, augmentation de la glycogénolyse hépatique et musculaire et de la lipolyse,
  - mobilisation des graisses de réserve,
  - augmentation de la consommation d'oxygène,
  - effet hypercalcémiant par stimulation de l'ostéolyse et de la sécrétion de PTH,
  - stimulation de la production de rénine,
  - augmentation de la diurèse à faible dose, oligurie à forte dose,
  - splénocontraction avec polyglobulie,
  - démarginalisation des leucocytes avec polynucléose neutrophile ;
- sur le comportement : les catécholamines favorisent les réactions d'éveil et d'anxiété.

La dopamine possède une place particulière parmi les catécholamines. Elle intervient sur des récepteurs spécifiques, exerce une action vasodilatatrice et natriurétique. En ce sens, elle s'oppose aux effets vasoconstricteurs et hypertenseurs de l'adrénaline et de la noradrénaline.

Différents agents pharmacologiques stimulent ou bloquent spécifiquement les différents récepteurs des catécholamines. Les plus emblématiques sont constitués par les β-bloqueurs (encadrés 5.1 et 5.2).

Encadré 5.1 **Comment comprendre les bénéfices des β-bloquants ?**

- Sur le cœur, réduction de(s) :
  - la fréquence cardiaque
  - l'excitabilité cardiaque
  - besoins en oxygène
- Sur la pression artérielle, réduction de(s) :
  - chiffres tensionnels (en dépit du risque vasoconstricteur)
  - la production de rénine
- Sur les états thyréotoxiques : atténuation de la sensibilité tissulaire aux hormones thyroïdiennes
- Sur les hyperparathyroïdismes secondaires : réduction de la sécrétion de PTH

Encadré 5.2 **Comment comprendre les effets indésirables des β-bloquants non cardiosélectifs ?**

- Sur le cœur, réduction de :
  - la conduction auriculoventriculaire (ils peuvent démasquer les blocs auriculoventriculaires)
  - la force contractile du myocarde
- Sur les vaisseaux : risque de vasoconstriction
- Sur la bronche : risque de bronchoconstriction (ils peuvent révéler un asthme)
- Sur le poids : réduction de la lipolyse
- Sur le métabolisme glucidique, réduction de :
  - l'insulino-sécrétion (ils peuvent favoriser la révélation d'un diabète sucré)
  - l'expression des hypoglycémies, induites par l'insuline et les insulino-sécréteurs, et la capacité de riposte à l'hypoglycémie (celles-ci peuvent se révéler par un coma inaugural)

Insuffisances surrénales

Les insuffisances surrénales résultent d'un déficit progressif ou brutal des sécrétions hormonales : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, accessoirement sexocorticoïdes.

Les insuffisances surrénales ont une expression différente selon :

- qu'elles résultent d'une atteinte primitive de la surrénale (dont l'expression la plus traditionnelle est celle de la

maladie d'Addison) ou qu'elles soient d'origine centrale s'intégrant dans le cadre d'un hypopituitarisme antérieur sélectif ou global ;
- leur mode d'installation lent ou aigu.

Insuffisances surrénales lentes primitives : maladie d'Addison

L'affection est traditionnellement liée à la destruction progressive de la surrénale par une atteinte tuberculeuse. Cependant l'étiologie auto-immune est maintenant la plus habituelle.

Début

Il est lent est progressif, constitué sur plusieurs mois ou années (il faut que plus des 9/10e de la surrénale soient détruits pour que la maladie s'exprime cliniquement). Un état de fatigue, une hyperpigmentation, parfois des troubles digestifs révèlent ordinairement la maladie. Mais celle-ci peut aussi se démasquer brutalement à l'occasion d'un stress.



Figure 5.9 Aspect typique du visage au cours de la maladie d'Addison : mélanodermie sous forme d'une hyperpigmentation brun sale.

État

Évaluation clinique

Le tableau est dominé par une tétrade clinique.

La mélanodermie se manifeste sous forme d'une hyperpigmentation cutanée de teinte brune, évoquant le hâle solaire. Elle est généralisée, mais prédomine là où elle est apparue : visage, mains et avant-bras, décolleté, zones de frottement, cicatrices, mamelons, organes génitaux externes (figure 5.9). Son intensité est variable : peu marquée chez les blonds, presque absente chez les roux, et s'accentue lors des poussées évolutives. La « main addissonienne » est particulière (figure 5.10) : hyperpigmentation de la face dorsale, se renforçant en bande sombre au niveau des plis en regard des articulations phalangiennes, respectant la face palmaire sauf au niveau des lignes de la main (ce qui la distingue du bronzage).

La pigmentation affecte aussi les muqueuses, sous forme de taches ardoisées couleur sépia de la face endojugale, de la langue (figure 5.11), du voile du palais, parfois des muqueuses génitales ou anales, du limbe cornéen.



Figure 5.11 Tache pigmentée de la face endojugale au cours de la maladie d'Addison.





Figure 5.10 Aspects de la main au cours de la maladie d'Addison. a. Hyperpigmentation de la face dorsale, se renforçant au niveau des plis. **b.** Face palmaire : pigmentation des lignes de la main.

L'asthénie est constante, présente à tous les modes, physique, responsable d'une fatigabilité anormale, intellectuelle, psychique, sexuelle. L'asthénie apparaît progressivement au cours de la journée et conduit à un véritable épuisement vespéral. Elle s'atténue au repos. Elle est parfois sévère, entravant toute activité.

L'hypotension artérielle n'apparaît évidente qu'en poussée et par comparaison avec les chiffres antérieurs. Systolodiastolique, elle s'exacerbe en orthostatisme, s'accompagne de lipothymies.

Les troubles digestifs se réduisent ordinairement à une diminution de l'appétit, quelques nausées, de vagues algies abdominales, une vague tendance à la constipation. Vomissements, diarrhées sont l'évidence d'une décompensation aiguë.

Les autres signes sont :

- un amaigrissement habituel, lent et progressif ;
- une raréfaction de la pilosité pubienne et axillaire. L'aménorrhée et la stérilité sont possibles chez la femme jeune. La raréfaction de la libido et les signes de dysfonction érectile sont possibles chez l'homme ;
- des hypoglycémies à jeun post-stimulatives pouvant être constatées ;
- des douleurs lombaires ;
- une fréquence particulière des manifestations allergiques : eczéma, crises urticariennes, asthme ;
- des modifications de la sensibilité traditionnelles : augmentation de l'appétence pour le sel, exacerbation des acuités sensorielles (gustatives, olfactives, auditives).

Les causes d'asthénie et d'hyperpigmentation sont détaillées dans les encadrés 5.3 et 5.4.

Encadré 5.3 **Causes d'asthénie**

L'asthénie est une fatigue pathologique, disproportionnée à l'effort et lui survivant excessivement. Outre l'insuffisance surrénale, évoquer :

- *les asthénies des affections organiques :* infections, néoplasies, dysendocrinies, troubles nutritionnels ;
- *la myasthénie :* asthénie à l'effort, affectant la marche, la mastication, la déglutition, la phonation. Possibilité de ptosis ;
- *la psychasthénie :* asthénie apparaissant dès le lever (« asthénie du matin = chagrin »), troubles de l'endormissement.

Encadré 5.4 **Causes d'hyperpigmentation**

La maladie d'Addison ne résume pas les causes d'hyperpigmentation. Évoquer aussi :

- le hâle solaire
- les pigmentations ethniques
- la « mélanose des vagabonds »
- l'hémochromatose : soit coloration brunâtre pseudo-addisonienne, soit coloration grisâtre
- la porphyrie cutanée tardive
- mélanose de Riehle : prurigineuse, intéressant la face et le cou
- pigmentation toxique (respectant les muqueuses) : or, argent (argyrisme), arsenic, misulban
- pigmentation secondaire à la radiothérapie
- pancréatite chronique
- néphropathie avec perte de sel

Évaluation paraclinique

Premiers examens

Les premiers examens apportent une contribution modeste au diagnostic :

- discrète anémie avec éosinophilie (> 400 mm^3) ;
- thorax : petit cœur « en goutte » ;
- EEG : ralentissement du rythme de base ;
- ECG : bas voltage des complexes ;
- glycémie basse avec courbe plate lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ;
- ionogramme : ordinairement normal. Parfois tendance à l'hyponatrémie et à l'hyperazotémie ;
- opsiurie lors de l'épreuve de surcharge en eau.

Confirmation hormonale

- La cortisolémie du matin est basse, typiquement inférieure à 10 µg/100 mL, ou effondrée, coïncidant avec une augmentation de l'ACTH.
- Aldostérone plasmatique basse (< 50 pg/mL), en position couchée, peu stimulable par l'orthostatisme, coïncidant avec un accroissement de l'activité rénine plasmatique ou de la rénine active.
- Sulfate de DHA diminué.
- Dans les urines, on constate aussi une baisse du cortisol libre urinaire, de l'aldostéronurie.
- Éventuellement, des tests dynamiques peuvent être pratiqués : l'administration intraveineuse d'une ampoule de 1,24-corticotrophine (Synacthène®) n'entraîne pas de majoration significative de la cortisolémie.

Enquête étiologique

La tuberculose, étiologie classique, est moins souvent mise en cause. En faveur de la destruction bacillaire des surrénales, on retient les antécédents de tuberculose souvent extrapulmonaire, la forte positivité des réactions cutanées tuberculiniques, la présence de calcifications surrénales, détectables par la radiographie d'abdomen ; en tomodensitométrie les surrénales ont un aspect calcifié et caséeux. En principe, il existe aussi un déficit médullosurrénalien dont témoigne le défaut de réponse de l'adrénaline à l'hypoglycémie.

La rétraction auto-immune des corticosurrénales domine actuellement les causes de la maladie. L'affection prédomine dans le sexe féminin. L'insuffisance surrénale est parfois isolée, parfois associée à d'autres affections auto-immunes : hypothyroïdie (syndrome de Schmidt) hypothyroïdie et diabète sucré (syndrome de Carpenter), association à la maladie de Basedow, à l'insuffisance ovarienne prématurée… Ces associations s'intègrent dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes de type 2. On caractérise la présence d'anticorps anti-21-hydroxylase. L'atteinte corticosurrénalienne est en principe globale, respecte la médullaire. Chez l'enfant, l'association moniliase, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale constitue la triade de Whitaker, hautement caractéristique de la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 liée à des mutations du gène *AIRE* (cf. chapitre 10).

Encadré 5.5 Causes des insuffisances surrénaliennes lentes

1. **Tuberculose**
2. **Rétraction corticale auto-immune :**
- isolée
- associée :
  - polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (à début pédiatrique)
  - polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (à début chez l'adulte)
3. **Autres maladies acquises :**
- métastases (notamment d'un cancer bronchique)
- hémorragies bilatérales :
  - septicémie
  - anticoagulants
  - syndrome des antiphospholipides
- anticortisoliques :
  - mitotane
  - Lysodren®
- hémochromatose
- amylose
- mycose
4. **Maladies génétiques :**
- adrénoleucodystrophie (maladie de Schilder) : déficit glucocorticoïde isolé avec hypogonadisme par accumulation de triglycérides à très longue chaîne et démyélinisation diffuse du système nerveux central
- maladie de Wolman : insuffisance surrénale avec xanthomes et calcifications surrénales
- hypoplasie congénitale par mutation du gène *DAX1*

D'autres causes sont possibles : insuffisances surrénales liées à des infections, des hémorragies, des métastases, des maladies de surcharge, des prises médicamenteuses (encadré 5.5).

Évolution

Non traitée, la maladie évolue traditionnellement vers la mort, souvent à l'occasion d'une décompensation aiguë.

Sous traitement, l'ensemble des signes régressent. Une légère hyperpigmentation persiste souvent (qu'explique le défreinage matinal de l'ACTH). Le bon état clinique, les valeurs normales de l'ionogramme plasmatique, de l'activité rénine plasmatique ou de la rénine active constituent les meilleurs arguments en faveur du bon équilibre de la maladie.

> Cortisol plasmatique et détermination de l'ACTH n'ont pas de place dans la surveillance et l'adaptation du traitement de la maladie d'Addison.

Le traitement permet au sujet de mener en principe une vie normale à tous égards. Ceci au prix d'une surveillance et d'une adaptation du traitement lors de toutes les circonstances stressantes. On insiste malgré tout actuellement sur un moins bon confort de vie, des risques osseux, infectieux, cardiovasculaires et de surmortalité des addissoniens.

Traitement

Substitution glucocorticoïde

Elle repose traditionnellement sur l'**hydrocortisone**. La médication est rapidement métabolisée en cortisol dans l'organisme. Sa durée d'action est d'environ 6 heures.

Les besoins sont en principe dépendants de l'espace de diffusion : proche de 5,7 à 11 mg/m²/j. La dose de 15 à 25 mg/j, donnée en fonction du poids, assure en principe des besoins suffisants et réduit le risque de surdosage.

On répartit la médication en deux à trois prises quotidiennes pour mimer le rythme nycthéméral du cortisol (exemple : 15 mg le matin, 10 mg à 16 h, ou 10 mg le matin, 5 mg le midi, 5 mg à 16 h).

Des médications, dont la galénique permet une imprégnation glucocorticoïde retardée et prolongée, apparaissent :
- le chronocort, développé en Grande-Bretagne, comporte une barrière insoluble progressivement délitée. Il est administré en une prise vers 22 h et détermine un pic matinal du cortisol plasmatique ;
- le duocort, élaboré en Suède et commercialisé en France (Plenadren®, laboratoire Viropharma), est pris le matin. Il possède une composante à libération immédiate, et une autre à libération prolongée.

Substitution minéralocorticoïde

L'adjonction d'un minéralocorticoïde est habituellement indispensable (sauf parfois dans la tuberculose lorsque la glomérulée est respectée). La médication est donnée en une prise matinale sous forme de 9α-fluoro-hydrocortisone (Flucortac®, laboratoire HRA Pharma), à la dose moyenne de 50 à 150 µg/j.

Substitution androgénique

Elle peut être proposée chez la femme addissonienne sous forme de DHA à la posologie de 25 ou mieux 50 mg/j. La médication n'est pas commercialisée, mais disponible sous forme d'une préparation. La médication est susceptible d'améliorer la masse osseuse et musculaire, la libido, de lutter contre les troubles anxieux ou dépressifs. On doute de son opportunité dans le sexe masculin.

Recommandations, adaptation et surveillance

Le traitement est prescrit quotidiennement, en association avec une alimentation normosodée, et en adaptant la posologie aux circonstances stressantes pour prévenir le risque de décompensation aiguë (encadré 5.6).

Un traitement bien adapté assure au sujet un bon confort de vie : absence de fatigue, de troubles digestifs ; poids et chiffres tensionnels favorables ; absence d'œdème.

L'ionogramme plasmatique est normal. Les mesures du cortisol et de l'ACTH, trop dépendantes des horaires de la prise, n'ont pas d'intérêt, pas plus que celles du cortisol libre urinaire. En revanche, l'apport en 9α-fluoro-hydrocortisone s'adapte sur le taux de rénine active ou de l'activité rénine plasmatique : maintenir une valeur normale, ou à la limite supérieure des normes, et contrôler annuellement. La posologie de DHA peut s'adapter sur le dosage de la DHEA plasmatique.

Encadré 5.6 Recommandations dans le traitement et la surveillance des insuffisances surrénales lentes

- Régime normalement salé
- Prendre le traitement tous les jours, sans interruption (même en cas de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales)
- Doubler (voire tripler) transitoirement la posologie de l'**hydrocortisone** :
  - dans toutes les situations stressantes : infection ; intervention chirurgicale ; traumatisme ; soins dentaires ; période de chaleur
  - en cas de fatigue, de baisse tensionnelle, de majoration de la pigmentation, de troubles digestifs
- En principe sont proscrits chez l'addissonien les diurétiques, les laxatifs
- Se méfier des inducteurs enzymatiques (barbituriques, certains antituberculeux) qui accroissent le catabolisme des hormonothérapies substitutives
- Prendre contact avec les associations de malades : Association Surrénales : www.surrenales.com
- **Porter en permanence une carte d'addisonien** : informations relatives au diagnostic, au traitement ; coordonnées des équipes médicales référentes

Autres insuffisances surrénales chroniques

Insuffisances surrénales dissociées

Insuffisance isolée en glucocorticoïdes

Elle s'observe dans :

- certaines atteintes primitives de la surrénale respectant la glomérulée (notamment d'origine tuberculeuse) ;
- l'hyperplasie congénitale des surrénales par bloc de la 21-hydroxylase affectant seulement la lignée des glucocorticoïdes (syndrome de Wilkins) ;
- l'hypopituitarisme antérieur, dans l'exceptionnelle insensibilité congénitale à l'ACTH.

Insuffisance en minéralocorticoïdes

On l'observe parfois au début des atteintes auto-immunes de la corticosurrénale, aussi dans les blocs congénitaux de la synthèse d'aldostérone portant sur la 18-aldolase, enfin à titre de complication du diabète sucré (syndrome d'hyporéninisme–hypoaldostéronisme).

Ces situations déterminent un tableau de déshydratation ou d'hypovolémie avec hypotension artérielle orthostatique et hyperkaliémie. Elles doivent être biologiquement authentifiées. Elles se corrigent remarquablement avec l'apport oral de 9α-fluoro-hydrocortisone.

Insuffisances surrénales secondaires ou fonctionnelles

L'insuffisance corticotrope spontanée est très exceptionnellement isolée, ne pouvant guère s'expliquer que par une atteinte auto-immune sélective, telle qu'on peut l'observer en association aux thyropathies auto-immunes. Elle s'intègre beaucoup plus habituellement au cadre des hypopituitarismes antérieurs globaux.

Le cortisol et le sulfate de DHA sont bas, coïncidant avec des valeurs non accrues d'ACTH. La situation se traite simplement par l'apport de glucocorticoïdes.

La corticothérapie prolongée détermine une inhibition de l'axe corticotrope. Elle rend compte des valeurs basses du cortisol plasmatique et de l'ACTH.

Typiquement, ces situations contrastent avec la présence de signes cliniques d'imprégnation glucocorticoïde (érythrose, adiposité facio-tronculaire, vergetures, acné…). L'insuffisance surrénale peut se démasquer sur un mode aigu quelques semaines après l'arrêt d'une corticothérapie prolongée.

Une valeur basse et isolée du cortisol, sans évidence clinique de maladie d'Addison ou d'hypopituitarisme, est d'abord suggestive de la prise de corticoïdes : corticothérapie orale récente, corticothérapie inhalée ou en topique, infiltration intra-articulaire durant les semaines qui précèdent, corticoïde retard pour rhume des foins, prise subreptice…

Insuffisances surrénales aiguës

Elles constituent l'une des rares urgences endocriniennes. Elles résultent d'une carence brutale en hormones corticosurrénales. Elles sont de présentation très trompeuse et constituent encore une cause fréquente de décès.

Présentation clinique

Typiquement en quelques heures s'installent :

- des troubles digestifs : douleurs épigastriques très vives (syndrome solaire) ou diffuses à tout l'abdomen, nausées et vomissements, diarrhées parfois sanglantes. L'abdomen reste souple ;
- collapsus cardiovasculaire avec déshydratation : pâleur, prostration, sueurs froides avec cyanose des extrémités, pouls rapide ou imprenable, effondrement tensionnel (parfois après une phase hypertensive), oligurie ;
- agitation ou délire, adynamie extrême conduisant au coma addisonien ;
- crampes musculaires ;
- hypo- ou hyperthermie (par déshydratation) ;
- parfois accentuation rapide de la pigmentation (chez l'addisonien).

La symptomatologie s'explique par la perte rapide d'eau et de sel, la vasoconstriction artérielle périphérique et mésentérique.

Ces signes peuvent simuler une urgence digestive médicale ou chirurgicale, une affection cardiologique ou neurologique, une détresse respiratoire. On comprend la gravité de la méconnaissance du diagnostic, des gestes thérapeutiques inadaptés, notamment chirurgicaux.

Évaluations biologiques

Les examens réalisés en urgence révèlent des perturbations en principe très caractéristiques, malheureusement parfois imparfaitement interprétées :

- hémoconcentration dont témoigne l'augmentation des protides et de l'hématocrite ;
- hyponatrémie avec hyperkaliémie ;
- hyperazotémie (par insuffisance rénale fonctionnelle) ;
- hypoglycémie ;

- parfois hypercalcémie;
- éosinophilie.

Il est fondamental d'effectuer un prélèvement sanguin pour la mesure de la cortisolémie (et aussi de l'activité rénine plasmatique ou de la rénine active et de l'ACTH). On n'attendra pas les résultats pour traiter. Mais ces données apporteront une confirmation à un diagnostic déjà évident sur les données cliniques, biologiques et la réponse au traitement.

En principe et typiquement, la valeur de la cortisolémie est effondrée. On ne négligera pas les pièges qu'une valeur normale basse de la cortisolémie peut constituer du fait de la prise récente du comprimé d'hydrocortisone chez un sujet décompensé, ou simplement inadaptée à une situation de stress. L'accroissement considérable de la rénine active ou de l'activité rénine plasmatique témoigne de la situation de déplétion hydrosodée, et le niveau de l'ACTH situe l'origine haute ou basse du déficit surrénalien.

Circonstances étiologiques

L'insuffisance surrénale aiguë s'observe dans quatre circonstances :

- chez l'addisonien ou l'hypopituitaire, si l'affection a été jusque-là méconnue ou si le sujet n'a pas pris la précaution de majorer la thérapeutique en cas de stress, de période de fatigue, de troubles digestifs, d'interférences avec des médications (diurétiques, inducteurs enzymatiques);
- chez un sujet cushingien ou corticothérapé. Sous traitement anticortisolique – ou au décours de la chirurgie surrénalienne ou hypophysaire –, comme après l'arrêt d'un traitement corticoïde prolongé, des signes aigus de carence hormonale peuvent être démasqués dans les jours ou les semaines qui suivent;
- chez un sujet à glandes antérieurement saines. La destruction aiguë des surrénales peut s'expliquer par des hémorragies bilatérales des surrénales (encadré 5.7), un syndrome malin des maladies infectieuses (grippe, diphtérie, coqueluche, rougeole, scarlatine) où le processus destructif n'est pas toujours hémorragique, après traumatisme abdominal ou lombaire, thrombose artérielle ou veineuse;
- chez l'enfant nouveau-né ou le nourrisson : le syndrome de perte de sel peut révéler dramatiquement un bloc enzymatique, notamment par bloc complet de la 21-hydroxylase altérant la production des gluco- et des minéralocorticoïdes (syndrome de Debré-Fibiger).

Encadré 5.7 **Causes d'hémorragie bilatérale des surrénales**

- Chez le nouveau-né : après un accouchement long et difficile
- Au cours de la grossesse et durant le post-partum
- Sous traitement anticoagulant oral ou héparine
- Maladies hémorragiques
- Syndrome des antiphospholipides
- Infections sévères : au cours des méningococcémies avec purpura fulminans, la nécrose hémorragique bilatérale des surrénales constitue le syndrome de Waterhouse-Fredericksen

IL FAUT ANTIBIOSER ET HOSPITALISER TOUT PURPURA FÉBRILE DE L'ENFANT

Traitement

En cas de poussée aiguë de maladie d'Addison ou d'hypopituitarisme, en toute urgence, il faut :

- corriger l'hypovolémie et la déshydratation :
  - sérum glucosé hypertonique à 10 % : 2,5 à 3 L/24 heures,
  - chlorure de sodium : 12 à 18 g/24 heures,
  - ne pas donner de potassium;
- combattre le déficit hormonal : idéalement par injection intraveineuse directe d'une ampoule de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, suivie de la perfusion à la seringue autopulsée de 50 à 100 mg/24 heures (en cas d'absence de disponibilité à la pompe, revenir à un schéma traditionnel d'une ampoule d'hémisuccinate de 100 mg, suivie d'une injection toutes les 4 ou 6 heures).

L'efficacité des doses fortes d'hydrocortisone permet actuellement de se dispenser de l'administration parentérale d'un minéralocorticoïde.

Dès que la reprise de l'alimentation est possible, en revenir à l'administration orale d'hydrocortisone, initialement à fortes doses (exemple 30 mg le matin, 20 mg le midi et 10 mg le soir) puis progressivement réduites, et associée à la 9α-fluoro-hydrocortisone.

Il est essentiel d'insister sur la mesure préventive que constitue le doublement ou le triplement des doses d'hydrocortisone aussi longtemps que persiste une cause intercurrente de maladie ou de stress, un état de fatigue. Il faut apprendre au patient à consulter rapidement. Il est bon d'enseigner à quelqu'un dans l'entourage comment réaliser l'administration sous-cutanée ou intramusculaire d'une ampoule d'hydrocortisone 100 mg pour assurer le transport dès que la prise orale du traitement apparaît impossible.

Incidentalomes de la surrénale

Profondément enchâssée dans la région rétropéritonéale, la surrénale est un organe qui exprime mal et tardivement sa souffrance. Longtemps les tumeurs de la surrénale ont été méconnues, tardivement révélées, ou découvertes à l'occasion d'autopsies. Elles peuvent pourtant déterminer des signes liés à une production hormonale excessive de minéralocorticoïdes, de glucocorticoïdes, plus rarement d'androgènes ou d'œstrogènes, enfin de catécholamines. Ces particularités sont décrites dans ce chapitre.

Par contraste, l'imagerie a révélé la très grande fréquence des incidentalomes fortuitement découverts par diverses explorations : échographie, tomodensitométrie, IRM et, maintenant, tomographie d'émission de positons.

Ces situations sont source d'inquiétude pour les patients et d'interrogations pour les cliniciens et les imageurs.

Plusieurs conférences ont tenté de mieux préciser les étapes logiques qu'il convient en ces circonstances de respecter, avant de décider notamment d'un projet chirurgical ou de surveillance.

Prévalence

Elle est estimée proche de 1 à 4 % des examens tomodensitométriques pratiqués, un peu inférieure à celle constatée lors des autopsies (1–10 %). Ces chiffres sont fonction des critères retenus. Parmi ceux-ci, la prévalence des « tumeurs à risque »

Encadré 5.8 Causes d'incidentalomes surrénaliens

Tumeurs de la corticosurrénale :
- adénomes :
  - non sécrétants 70 %
  - cortisoliques peu sécrétants 8 %
  - adénomes de Conn 1 %
- hyperplasie nodulaire (dont blocs enzymatiques)
- carcinome 4 %

Tumeurs de la médullaire :
- phéochromocytome 5 %
- ganglioneurome, ganglioneuroblastome, neuroblastome

Autres tumeurs et pathologies surrénaliennes 8 % :
- myélolipome
- lipome
- lymphome, hémangiome, angiomyolipome, hamartome, liposarcome, myome, fibrome, neurofibrome, tératome
- kystes et pseudo-kystes
- hématome et hémorragie
- infections, granulomatoses (dont tuberculose)
- métastases, lymphomes, leucémies

N.B. : les incidentalomes de la surrénale sont à distinguer des fausses tumeurs de la surrénale liées à des organes de voisinage (diverticules digestifs, queue du pancréas, kystes et tumeurs du rein, rate accessoire, lésions vasculaires).

Source : d'après Tabarin

de malignité (corticosurrénalome malin) ou d'hypersécrétion pathologique (phéochromocytome notamment) justifiant absolument l'intervention apparaît être de l'ordre de 5 %.

Causes

Elles sont résumées dans l'encadré 5.8.

Évaluation morphologique

Elle est centrée sur l'évaluation morphologique initiale qui a révélé la formation, ordinairement la tomodensitométrie, même si celle-ci a succédé à une échographie. Éventuellement la TDM est complétée par l'IRM.

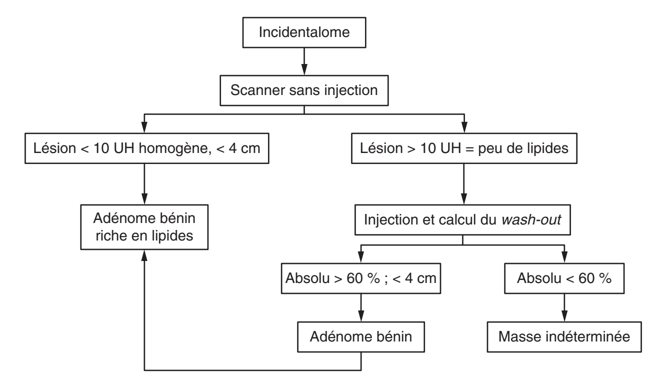


Figure 5.12 Stratégie diagnostique et pronostic en fonction des informations tomodensitométriques.

L'imagerie identifie commodément les kystes (uniloculaires, de densité hydrique et non injectés), les hématomes (dont la densité décroît avec le temps, dont les signaux en T1 et T2 reflètent les signaux caractéristiques de la méthémoglobinémie) et les myélolipomes (de structure proche de la moelle osseuse avec une densité caractéristique, et la présence de calcifications dans 20 % des cas).

Dans les autres situations, la séparation entre adénome et lésion non adénomateuse se fonde sur trois critères (figures 5.12 à 5.15) :
- la taille : la proportion de cancers est inférieure à 2 % si la taille est de moins de 4 cm, égale à 6 % entre 4 et 6 cm, supérieure à 25 % si plus de 6 cm ;
- la densité spontanée : 70 % des adénomes ont un contenu élevé en lipides aisément identifiable ;
- le rehaussement après injection : utile pour les adénomes pauvres en lipides où le *wash-out* est alors plus important.

En IRM, un hypersignal en T2 est d'abord suggestif de métastases, corticosurrénalome malin ou phéochromocytome.

La TEP-FDG est indiquée pour les tumeurs ambiguës. Elle possède une très grande valeur prédictive négative en faveur de la bénignité lorsqu'aucune fixation n'est observée.

Les scintigraphies à la MIBG, au noriodocholestérol ont des indications spécialisées.

> *« C'est au stade d'incidentalome qu'on guérit les corticosurrénalomes malins. »* X. Bertagna.







Figure 5.13 Tomodensitométrie sans et avec injection intraveineuse : adénome cortical pauvre en lipides (flèche). *Wash-out* : 70 %.
a. Densité spontanée : 17 UH. **b.** Densité portale : 107 UH. **c.** Densité tardive à 10 minutes : 44 UH. *Source : A. Tabarin.*







Figure 5.14 **Tomodensitométrie sans et avec injection intraveineuse : métastase de cancer colique (flèche).** ***Wash-out*** **: 22 %. a.** Densité spontanée : 38 UH. **b.** Densité portale : 60 UH. **c.** Densité tardive à 10 minutes : 55 UH. *Source : A. Tabarin.*

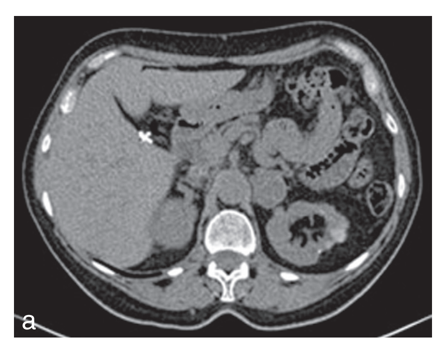






Figure 5.15 **Tomodensitométrie sans et avec injection intraveineuse : phéochromocytome.** ***Wash-out*** **: 10 %. a.** Densité spontanée : 24 UH. **b.** Densité portale : 54 UH. **c.** Densité tardive à 10 minutes : 52 UH. *Source : A. Tabarin.*

Encadré 5.9 Explorations biologiques minimales recommandées par le consensus d'experts de la SFE

Incidentalome unilatéral =

- glycémie à jeun, kaliémie ;
- dépistage systématique du phéochromocytome : dérivés méthoxylés urinaires/24 h, créatininurie ou méthoxyamines libres plasmatiques ;
- dépistage systématique d'une hypersécrétion de glucocorticoïdes : test de freinage à la dexaméthasone-minute (1 mg). Si cortisolémie > 50 nmol/L : cortisol à minuit, cortisol libre urinaire, créatininurie, dosage ACTH et cortisol à 8 h, refaire le freinage.

Dépistage « sélectif » d'une hypersécrétion de minéralocorticoïdes = uniquement chez un patient présentant une hypertension artérielle et/ou une hypokaliémie : rénine et aldostérone plasmatique.

Dépistage « sélectif » d'une hypersécrétion d'androgènes = uniquement si lésion suspecte d'être un corticosurrénalome (aspect radiologique) : sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA), testostérone (chez la femme).

Dépistage « sélectif » d'une hypersécrétion de précurseurs = le dosage systématique de 17-hydroxyprogestérone n'est pas recommandé, son élévation traduisant un déficit enzymatique plus souvent intratumoral que génétique constitutionnel. Uniquement si lésion suspecte d'être un corticosurrénalome (aspect radiologique) : 17-hydroxyprogestérone, composé S, désoxycorticostérone (DOC).

Incidentalome bilatéral = aux explorations d'un incidentalome unilatéral sont ajoutés dans les investigations systématiques d'un incidentalome bilatéral :

- test au Synacthène® ordinaire sur le cortisol et la 17-hydroxyprogestérone ;
- dosage d'ACTH.

Si le taux de 17-hydroxyprogestérone est élevé, une étude génétique est préconisée.

Évaluation fonctionnelle

Clinique

Elle tient compte de l'âge, des antécédents, du contexte familial et personnel (notamment de néoplasie endocrinienne), de l'état tensionnel, de signes cliniques de dysendocrinie.

Biologie

Les explorations recommandées sont résumées dans l'encadré 5.9.

Prise en charge thérapeutique

Le projet thérapeutique ou de surveillance n'est pas définitivement codifié, fonction des orientations diagnos-

tiques, du contexte (figure 5.16). Il peut s'aider de l'avis des réunions de concertation pluridisciplinaire de prise en charge des tumeurs endocriniennes.

Hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire (HAP) est la production excessive d'aldostérone, du fait d'une pathologie de la zone glomérulée de la corticosurrénale. L'expression habituelle de la maladie est l'hypertension artérielle dont elle constitue une étiologie fréquente, maintenant estimée jusqu'à près de 15 % des patients hypertendus.

De gros efforts sont actuellement conduits pour en mieux préciser les critères diagnostiques, la reconnaissance étiologique et cerner les choix thérapeutiques.

Classification

Adénome de Conn

C'est à Jérôme Conn qu'est attribuée la description de l'hyperaldostéronisme primaire tumoral. En 1955, il a identifié et minutieusement rapporté la production excessive d'aldostérone par un adénome dont l'exérèse chirurgicale a entraîné la correction de l'hypertension artérielle et des troubles métaboliques associés.

L'adénome est ordinairement de petite taille (en règle moins de 30 mm, souvent 5 à 20 mm), bien limité, de couleur jaune safran, bombant à la surface du cortex. Il est histologiquement constitué par la prolifération de cellules spongiocytaires de grandes dimensions. La production de cet adénome est en principe autonome, indépendante de la stimulation par l'activité rénine plasmatique et l'angiotensine II. De ce fait, l'orthostatisme comme la modification de la volémie n'ont guère d'influence sur la production hormonale. Cependant la production d'aldostérone reste dépendante de la stimulation par l'ACTH. L'intégration de l'adénome solitaire dans les situations familiales de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 est possible mais rare.

Autres entités

Depuis la description de l'adénome de Conn, les affections responsables de production excessive d'aldostérone se sont très notablement élargies :

- l'hyperaldostéronisme primaire par hyperplasie de la glomérulée (classique « hyperaldostéronisme primaire idiopathique ») ne peut bénéficier de l'intervention chirurgicale. Cette situation est en principe indépendante de l'ACTH ;
- les hyperplasies macro- ou micronodulaires, uni- ou bilatérales, constituent sans doute la situation la plus fréquemment rencontrée, bien caractérisée au plan histopathologique. Dans ces circonstances se sont constituées une ou plusieurs formations adénomateuses, s'associant à des nodules hyperplasiques. Elles peuvent conserver une dépendance vis-à-vis de l'angiotensine II ;
- l'hyperaldostéronisme primaire familial freinable par la dexaméthasone (maladie de Sutherland) ;
- l'hyperplasie unilatérale théoriquement indépendante de l'ACTH ;
- le corticosurrénalome malin, sécrétant de l'aldostérone ou plus fréquemment responsable de sécrétions stéroïdiennes multiples ;
- les tumeurs extrasurrénales, bénignes ou malignes productrices d'aldostérone, notamment de l'ovaire.

Physiopathologie

L'excès de production d'aldostérone détermine une expansion volémique et une mise au repos des productions de rénine et d'angiotensine I et II, une augmentation du pep-

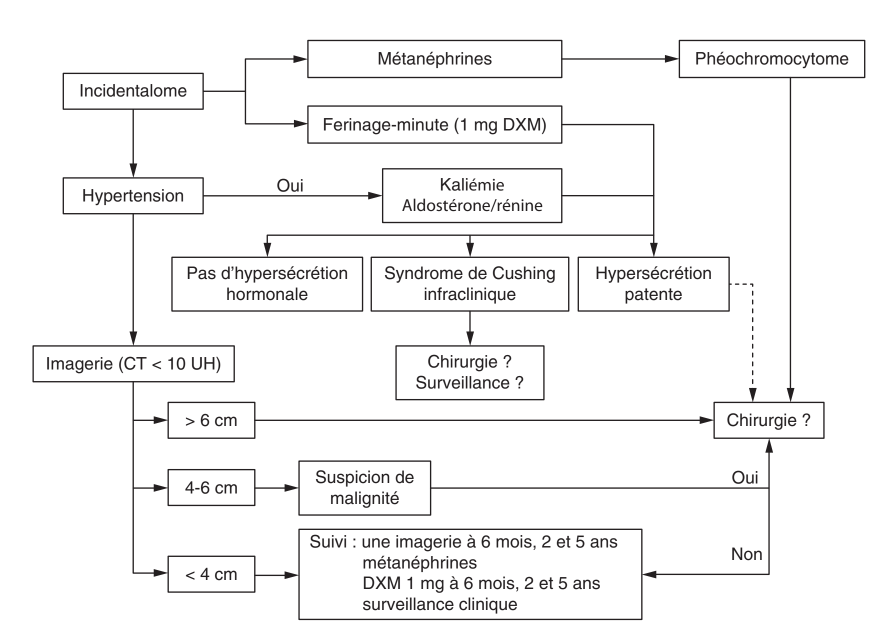


Figure 5.16 Arbre décisionnel. Algorithme de prise en charge des incidentalomes surrénaliens. DXM : dexaméthasone ; CT : tomographie computérisée.

tide natriurétique (ANF). L'augmentation de la pression de perfusion dans l'artère glomérulaire afférente, l'inhibition de la production rénale de prostaglandine et du tonus sympathique expliquent la réduction de production de rénine par les cellules myoépithélioïdes de l'artère glomérulaire afférente.

L'hypertension artérielle est favorisée par l'augmentation de l'absorption tubulaire du sodium et du chlore. Cependant l'augmentation chronique de la production d'aldostérone finit par majorer la natriurèse et normaliser la balance sodée. Les mécanismes de cet échappement à la rétention hydrosodée sont complexes, impliquant l'augmentation des facteurs natriurétiques, les modifications des prostaglandines et de l'activité adrénergique rénale.

En revanche, il n'y a pas d'échappement à l'excrétion rénale du potassium. L'hyperaldostéronisme primaire détermine une kaliopénie corrélée à l'apport oral en sodium, diminuée par la réduction de la ration sodée, et dramatiquement accrue par les régimes riches en sel et surtout la prise de salidiurétiques. L'excrétion rénale des ions H^+ est accrue (s'effectuant sous forme d'acidité non titrable) ce qui explique l'absence d'acidité urinaire. Elle rend compte de l'alcalose hypokaliémique.

Dans l'hyperaldostéronisme primaire, l'hypertension artérielle s'explique à la fois par l'inflation volémique et par l'augmentation de la charge en sodium des parois vasculaires (du fait de l'augmentation du sodium échangeable). Celle-ci les rend plus sensibles à l'action des hormones pressives (angiotensine II, vasopressine, catécholamines…). C'est pourquoi l'hypertension artérielle des hyperaldostéronismes primaires est longtemps sensible aux médications vasodilatatrices comme les calcium-bloqueurs.

Est-il opportun de rechercher un hyperaldostéronisme primaire chez tous les hypertendus ?

La HAS recommande de rechercher une HTA secondaire s'il existe une orientation étiologique initiale : notamment une hypokaliémie, un âge de moins de 30 ans, une HTA d'emblée sévère, une HTA d'aggravation rapide ou résistante au traitement (valeur tensionnelle au-delà de 140/90 malgré une trithérapie contenant au moins un diurétique).

Plusieurs études ont montré qu'en cas d'élévation de la production de l'aldostérone, le retentissement cardiovasculaire, notamment sur la fonction ventriculaire gauche, est plus important avec des événements qui peuvent être préventivement évités ou diminués en bloquant le récepteur minéralocorticoïde.

L'excès de complications liées à l'hypertension du fait d'un hyperaldostéronisme primaire donne des arguments pour élargir la recherche d'un HAP particulièrement aux situations suivantes : hypokaliémie non expliquée, spontanée ou disproportionnée par rapport au traitement diurétique ; incidentalome (même si le taux d'hyperaldostéronisme primaire n'est alors que de 1 % dans ce cas) ; complications de l'hypertension artérielle sur les organes cibles (HVG, dysfonctions diastoliques, bloc atrioventriculaire, athérosclérose carotidienne, microalbuminurie) en particulier si celles-ci sont disproportionnées par rapport à la sévérité de l'hypertension.

Ou peut-être doit-elle être désormais envisagée chez tous les hypertendus, ce qui guide les choix thérapeutiques initiaux.

Diagnostic

Il se fonde sur un certain nombre d'éléments cliniques, métaboliques et hormonaux. Les présentations traditionnelles de la maladie se sont élargies, ce qui autorise la reconnaissance plus précoce et remet en cause les traditionnels critères diagnostiques.

Présentation traditionnelle

L'hypertension artérielle systolodiastolique est ordinairement modérée, avec un retentissement possible mais modeste sur le cœur, le fond d'œil, la fonction rénale. Cependant les cas d'hypertension artérielle maligne sont possibles. La déplétion potassée peut rendre compte d'un syndrome polyuro-polydipsique (1,5 à 3 L/j) du fait de la réduction de la sensibilité du tubule rénal à l'action de la vasopressine. La kaliopénie explique aussi l'état de fatigue musculaire, les crampes, tandis que les paresthésies, l'hyperexcitabilité neuromusculaire sont plutôt le fait de l'alcalose. Les crises tétaniques et de pseudo-paralysie peuvent survenir en cas de régime hypersodé ou si le patient est soumis à l'action de salidiurétiques. En principe, dans l'hyperaldostéronisme primaire, il n'y a pas d'œdème du fait du phénomène d'échappement, mais toute cause d'œdème est favorisée.

L'exploration métabolique et hormonale s'effectue idéalement en régime normosodé (6 à 9 g/j), au moins 6 semaines après l'interruption de la spironolactone, 2 semaines après celle des diurétiques, des β-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de l'angiotensine II. L'hypokaliémie est habituelle (< 3,9 meq/L), peu sensible à la recharge orale, s'accompagne d'alcalose (HCo_3^- > 29 meq/L), d'altération de la tolérance glucidique. La kaliurèse est paradoxalement conservée (50 à 100 meq/24 heures), si bien qu'il existe une tendance à l'égalisation de la natriurèse et de la kaliurèse.

L'augmentation de la production de l'aldostérone est bien reflétée par l'accroissement de l'aldostéronurie (> 20 µg/24 heures), dans la diurèse des 24 heures.

De même l'aldostérone plasmatique est accrue ou normale, mais inadaptée à des valeurs basses de l'activité rénine plasmatique (ARP) et de la rénine active et à l'hypokaliémie. De ce fait, l'augmentation du rapport aldostérone/ARP (aldostérone plasmatique en ng/100 mL, ARP en ng/mL/h) au-delà de 25 ou mieux 50 constitue l'un des garants les plus sûrs du diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire, s'il est bien réalisé après correction de l'hypokaliémie et en dehors des interférences médicamenteuses. Témoignant de l'inflation hydrosodée, le passage en orthostatisme (2 heures) n'entraîne guère de majoration des concentrations d'ARP et d'aldostérone. Le seuil de 69 du rapport aldostérone/ARP a été récemment identifié comme étant le meilleur compromis entre la sensibilité (96 %) et la spécificité (85 %) avec une acuité diagnostique à 91 % (par exemple 2 heures après le lever, soit en position debout, marche ou assise). Dans la pratique des laboratoires, le seuil diagnostique varie entre 30 et 60. Si l'aldostérone est estimée en pmol/L et la rénine plasmatique en mUI/L, le rapport aldostérone/rénine (RAR) est pathologique s'il dépasse 64 pmol/mUI (selon le laboratoire de l'hôpital européen Georges Pompidou).

Des tests, comme les réponses à l'orthostatisme, au furosémide (40 mg la veille au soir et le matin), à la charge sodée orale (15 g/j durant 3 jours), à la perfusion de sérum salé (2 litres en 2 heures), à l'administration de captopril

(50 mg/j) ont été proposés pour juger de l'autonomie relative de l'hyperproduction hormonale. Ces tests n'apportent pas de valeur diagnostique ou thérapeutique décisive.

On peut évaluer le rythme nycthéméral de l'aldostérone par la détermination conjointe à celle de l'ACTH et du cortisol (8 h, 12 h, 16 h, 24 h), en principe conservé dans l'adénome, absent dans l'hyperplasie. L'augmentation de précurseurs de l'aldostérone (notamment de la 18-hydroxycorticostérone > 1000 pg/mL) est plus caractéristique de l'adénome.

Autres présentations

- Hyperaldostéronisme primaire sans hypertension. Ces formes ont été rapportées surtout chez la femme, plutôt dans les adénomes qu'au cours des hyperplasies. Elles peuvent s'expliquer par le caractère modéré et récent de l'hyperproduction hormonale, l'absence d'accroissement des précurseurs, la qualité des mécanismes compensateurs.
- Hyperaldostéronisme primaire sans augmentation des concentrations d'aldostérone plasmatique et urinaire. L'hypokaliémie réduit par elle-même la sécrétion d'aldostérone. L'augmentation de l'apport en potassium est susceptible de démasquer l'accroissement des concentrations d'aldostérone. Mais la constatation de valeurs normales d'aldostérone en présence de valeurs basses d'activité rénine et d'hypokaliémie suffit à affirmer l'hyperproduction hormonale.
- Hyperaldostéronisme primaire sans hypokaliémie. Elle s'observe chez plus de 20 % des patients hypertendus. Ces situations sont démasquées par la mesure de l'ARP, et la caractérisation d'un accroissement du rapport aldostérone/ARP.
- Hyperaldostéronisme primaire révélé par un diabète sucré. La haute prévalence de l'hyperaldostéronisme primaire a été démontrée dans la population des patients diabétiques hypertendus. La kaliopénie constitue en effet un facteur de diminution de la production d'insuline et de révélation du diabète sucré.
- Hyperaldostéronisme primaire se révélant sous forme d'un incidentalome surrénalien. La majorité de ces formations découvertes par la tomodensitométrie ou en résonance magnétique nucléaire sont de petites dimensions.

L'hyperaldostéronisme primaire est à suspecter de principe en cas d'hypertension artérielle et d'hypokaliémie, ou simplement de baisse de l'activité rénine plasmatique qu'il faut déterminer systématiquement dans ces circonstances.

Éléments du diagnostic différentiel

Chez les patients hypertendus et hypokaliémiques, l'hyperaldostéronisme primaire est à évoquer en premier lieu. Néanmoins cette situation est à distinguer des états d'hyperaldostéronisme secondaire et de pseudo-hyperaldostéronisme (figure 5.17).

L'hyperaldostéronisme secondaire résulte d'une cause rénale (sténose artérielle, ou petit rein congénital ou acquis, hyperréninisme primaire par tumeur de l'appareil juxtaglomérulaire). Il s'observe aussi au cours des hypertensions artérielles malignes ou lors de la prise de diurétiques.

Les états de pseudo-hyperaldostéronisme sont ordinairement de reconnaissance aisée en cas de syndrome de Cushing ou lors de la prise de corticoïdes. On peut les observer aussi en cas de tumeur bénigne ou maligne (surrénalienne ou de l'ovaire) productrice de désoxycorticostérone ou de corticostérone, de bloc enzymatique portant sur la 11-β-hydroxylase ou la 17-α-hydroxylase responsable d'hyperplasie congénitale des surrénales, enfin d'état de résistance aux glucocorticoïdes. Les états d'excès apparents de minéralocorticoïdes (AMIE) s'expliquent par des modifications de la 11-β-hydroxystéroïde-déshydrogénase privilégiant les taux de cortisol aux dépens de la cortisone : le cortisol se lie aux récepteurs des minéralocorticoïdes, favorise l'hypertension artérielle et l'hypokaliémie. Cette situation s'observe en cas de particularités enzymatiques génétiquement transmises, mais aussi lors de la prise acide glycyrrhizique (présent dans la réglisse), de carbenoxolone sodique (médication anti-ulcéreuse), enfin dans l'hypothyroïdie. Le syndrome de Liddle résulte d'une activation constitutionnelle du canal sodique qui détermine une expansion volémique et la mise au repos du système rénine–angiotensine–aldostérone. Dans cette situation,

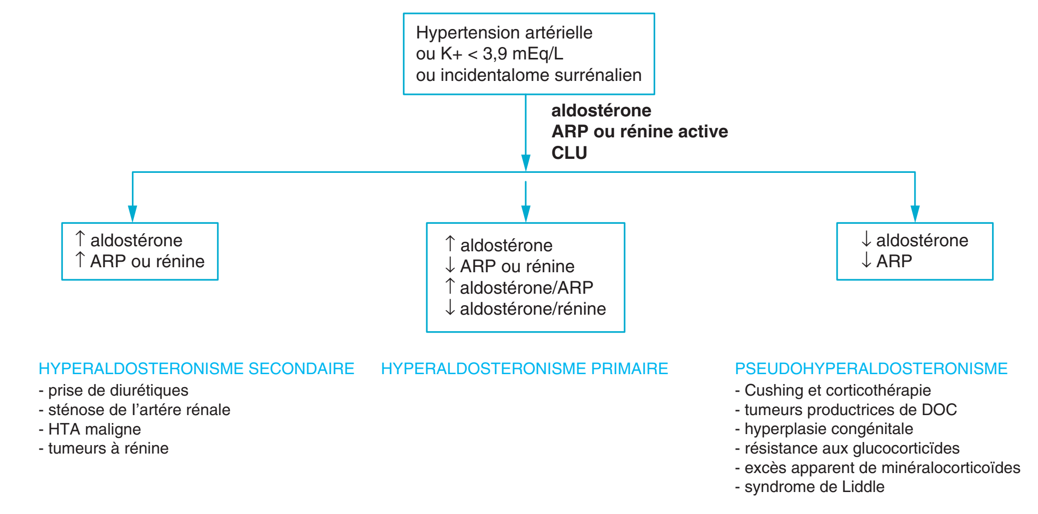


Figure 5.17 Algorithme pour le repérage et l'affirmation des hyperaldostéronismes primaires. ARP : activité rénine plasmatique ; CLU : cortisol libre urinaire.

l'hypertension artérielle et l'hypokaliémie ordinairement présentes sont sensibles à la prise d'amiloride mais non de spironolactone.

Précisions étiologiques

L'enquête étiologique constitue l'étape la plus délicate du fait de la multiplicité des pathologies, de la médiocre performance des procédés d'exploration morphofonctionnelle.

L'essentiel est de distinguer la pathologie unilatérale, éventuellement accessible à la chirurgie d'exérèse, des sécrétions bilatérales qui relèvent seulement de la prise en charge médicale.

La sévérité de la symptomatologie clinique, de l'hypokaliémie, la conservation de la réponse à l'orthostatisme, d'un rythme nycthéméral de sécrétion de l'aldostérone sont répétées plus suggestives de l'adénome.

La tomodensitométrie en coupes fines (3 mm) représente l'examen de choix et permet de détecter des formations nodulaires de 0,2 cm (figure 5.18). Celles-ci déforment la convexité physiologique de la surrénale, peuvent être uniques ou multiples. Il est plus difficile d'affirmer l'hyperplasie diffuse de la glande : l'hypertrophie se mesure en référence avec le pilier du diaphragme adjacent dont l'épaisseur est en principe supérieure à celle de chacune des branches de la surrénale. L'adénome de Conn possède ordinairement une densité faible de 20 à 40 UH, analogue à celle des autres adénomes. Les limites de la TDM tiennent d'une part à la caractérisation possible d'« incidentalomes » présents chez 2 à 4 % de la population adulte, sans relation avec l'hypersécrétion hormonale, d'autre part à son incapacité d'affirmer la présence des formations adénomateuses de très petites dimensions (limite de détection 0,7 cm).

L'examen en résonance magnétique nucléaire, peu sensible et peu spécifique, n'est d'aucun apport dans les aldostéronomes.

La scintigraphie à l'iodocholestérol marqué par l'iode 131 est effectuée sous freinage par la dexaméthasone (1 mg/j durant les 7 jours précédant l'injection de l'isotope et prolongé durant 4 jours) pour inhiber la production d'ACTH et de ce fait la sécrétion de la fasciculée et la réticulée. Elle nécessite la saturation du parenchyme thyroïdien ordinairement par la solution de Lugol ou les comprimés d'iode de potassium, le cycle entéro-hépatique du cholestérol est bloqué par la colestyramine ; enfin l'interruption de la majorité des traitements antihypertenseurs est nécessaire. L'irradiation n'est pas négligeable (69 msv) et l'examen est coûteux. Dans les cas typiques, l'examen visualise une fixation élective et extinctive en cas d'adénome de Conn (figure 5.19), une fixation bilatérale et symétrique en cas d'hyperplasie, une fixation bilatérale et asymétrique en cas d'hyperplasie avec macronodule fonctionnel. Il ne faut pas méconnaître les fausses images liées à la fixation vésiculaire ; la fixation est physiologiquement préférentielle du côté droit. Enfin, l'examen est gêné par les surcharges pondérales, méconnaît les petites formations de moins de 10 mm de diamètre. Sa sensibilité a été évaluée à 69 % sur une série de 91 adénomes producteurs d'aldostérone opérés. Son intérêt est de vérifier le caractère fonctionnel latéralisé du côté d'un adénome candidat à la chirurgie.

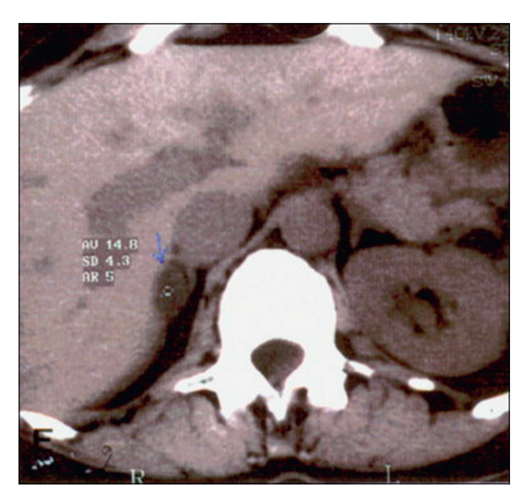


Figure 5.18 Tomodensitométrie surrénalienne en coupes fines : nodule hypodense de la surrénale droite correspondant à un adénome de Conn. *Source : service de radiologie, Pr O. Ernst.*

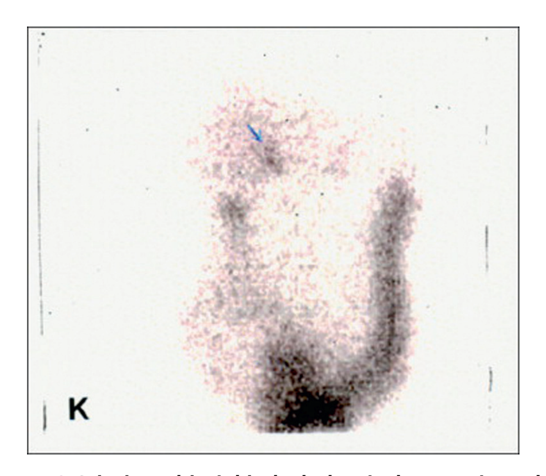


Figure 5.19 Scintigraphie à l'iodocholestérol marqué par l'iode 131, sous freinage par la dexaméthasone : hyperfixation élective au niveau de la surrénale droite, siège d'un adénome de Conn. *Source : service de médecine nucléaire, Pr X. Marchandise.*

La mesure de l'aldostérone dans l'effluent veineux surrénalien est une technique invasive, que pratiquent quelques équipes spécialisées. Elle est redoutée, mais en définitive peu traumatisante. Grâce à un abord fémoral veineux, sont réalisés des prélèvements dans la veine cave inférieure en dessous des vaisseaux rénaux (reflet de la périphérie) et en aval. Le cathétérisme sélectif de la veine surrénale gauche (qui se draine dans la veine rénale) est aisé, et plus mal commode du côté droit (60 à 95 % de bons résultats). Le positionnement des sondes peut être affirmé par la mesure du cortisol qui, s'il est deux fois plus élevé qu'en périphérie, confirmera le caractère sélectif du cathétérisme. Il existe un effet de dilution pour l'aldostérone et le cortisol du côté gauche du fait de l'afférence de la veine diaphragmatique inférieure gauche dans la veine surrénale avec un rapport droit/gauche physiologiquement proche de 1,6. Le gradient aldostérone/cortisol entre les deux veines surrénales est considéré comme significatif lorsqu'il est supérieur à 4 ou 5. Éventuellement, l'examen peut être répété sous perfu-

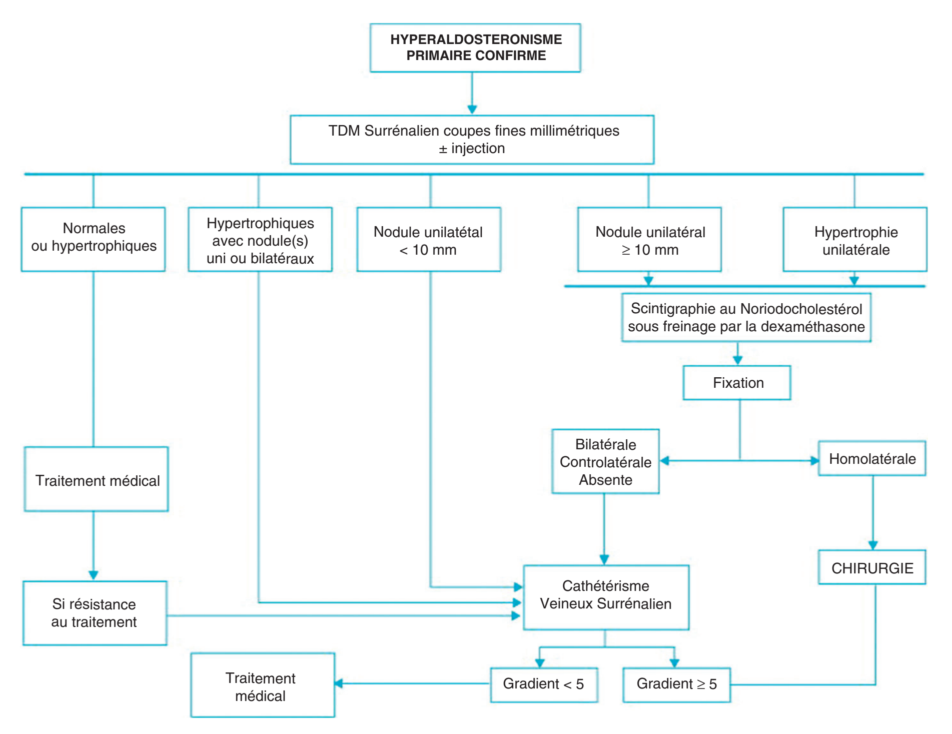


Figure 5.20 Algorithme de prise en charge des hyperaldostéronismes primaires biologiquement authentifiés.

sion de corticotrophine pour atténuer les fluctuations des productions du cortisol et d'aldostérone liées au stress. On peut distinguer les sécrétions unilatérales extinctives des sécrétions bilatérales asymétriques, enfin les sécrétions bilatérales.

D'excellente valeur localisatrice, cet examen occupe une place de choix dans la stratégie. Cependant il est à réaliser seulement si suffisamment d'arguments permettent d'espérer un bénéfice de la chirurgie (figure 5.20).

Prise en charge thérapeutique

Traitement médical

Si la prise en charge du patient relève d'un traitement médical (voir figure 5.20), il consiste en la spironolactone (Aldactone®), diurétique épargneur de potassium et antagoniste de l'aldostérone à une posologie allant de 1 à 3 mg/kg/j. L'efficacité est souvent assez spectaculaire, surtout lorsque peu de facteurs de risque d'HTA sont intriqués. En raison de son effet antiandrogénique, les effets indésirables sont fréquents chez l'homme (dysfonction érectile, impuissance complète, gynécomastie, mastodynie) mais aussi chez la femme jeune (dysménorrhée, mastodynie).

L'éplérénone (Inspra®), antagoniste sélectif du récepteur à l'aldostérone, est moins puissant mais bien toléré. Le traitement possède une AMM en France seulement dans la dysfonction du ventricule gauche et l'insuffisance cardiaque après un infarctus récent. S'il est utilisé dans le cadre de l'HTA liée à l'HAP intolérante aux spironolactones, les posologies préconisées sont de 1 à 2 mg/kg/j.

En principe, le sujet est bien équilibré quand sont normalisés l'état tensionnel et la kaliémie, l'activité rénine plasmatique. En cas d'échec ou d'intolérance au traitement, les objectifs thérapeutiques seront séparés : d'une part, contrôler la pression artérielle si besoin est grâce à une polythérapie et d'autre part contrôler la kaliémie (dose modérée de spironolactone ou d'éplérénone ou d'amiloride, ce dernier étant classiquement plus efficace sur la kaliémie que sur la tension artérielle elle-même).

Traitement chirurgical

Il consiste en la surrénalectomie par voie cœlioscopique. L'intervention est bien tolérée et efficace si la responsabilité de la tuméfaction surrénalienne repéré a été correctement identifiée. Malgré tout la normalisation tensionnelle est inconstamment obtenue.

Faut-il opérer les hyperaldostéronismes primaires ?

L'HAP représente une cause éventuellement chirurgicalement curable. Mais en dépit des progrès de la cœliochirurgie l'intervention n'est pas sans risque et la guérison de l'HAP n'est sans doute obtenue que dans moins d'un tiers des cas, même si l'HTA s'améliore chez plus des deux tiers des patients opérés. À l'inverse, les médications actives contre l'hyperaldostéronisme sont imparfaitement efficaces et tolérées.

Quelle que soit l'étiologie de l'HAP, l'opportunité de l'intervention est douteuse pour les femmes au-delà de la ménopause dont l'HTA et la kaliémie sont bien contrôlées par la spironolactone, lorsque l'aspect TDM des surrénales est rassurant. Les anti-aldostérones sont en effet bien tolérées à cet âge.

À l'inverse, on s'acharne à caractériser et à opérer une pathologie unilatérale ou une hyperproduction hormonale largement préférentielle d'un côté chez l'homme qui à tout âge tolère mal la spironolactone. Cette même attitude est adoptée en cas d'HTA ou d'hypokaliémie médicalement imparfaitement contrôlées, aussi de principe ou en cas d'intolérance chez la femme jeune.

Syndrome de Cushing

On désigne sous le nom de syndrome de Cushing les états liés à une production excessive endogène de glucocorticoïdes.

Cette définition exclut les situations iatrogènes liées à la prise de corticoïdes, et les hypercorticismes fonctionnels correspondant aux pseudo-syndromes de Cushing qu'on observe notamment dans l'alcoolisme, les maladies psychiatriques et lors du stress.

Elle ne préjuge en rien de l'origine (figure 5.21) : primitivement surrénale (adénome, carcinome, hyperplasie primitive macro- ou micronodulaire), hypophysaire (micro- ou macroadénome corticotrope), ou extra-endocrinienne (Cushing paranéoplasique).

En référence à l'histoire (Cushing était un neurochirurgien), on réserve le nom de maladie de Cushing aux tumeurs hypophysaires sécrétantes responsables d'un hypercorticisme par hyperplasie bilatérale des surrénales.

Le syndrome de Cushing est considéré comme une maladie rare avec une incidence d'un à six cas/million d'habitants/an. Cependant beaucoup d'études soulignent la haute prévalence de formes atténuées notamment dans les populations de diabétiques, d'hypertendus, d'ostéoporotiques ou évaluées pour une masse surrénalienne (incidentalomes).

Maladie de Cushing

C'est la situation la plus fréquente. Elle prédomine chez la femme de 30 à 40 ans (figure 5.22).

Début

Les circonstances qui amènent à la découverte de la maladie sont variables, ordinairement représentées par un arrondissement du visage, une prise de poids, ailleurs une aménorrhée, une hypertension artérielle, un diabète sucré…

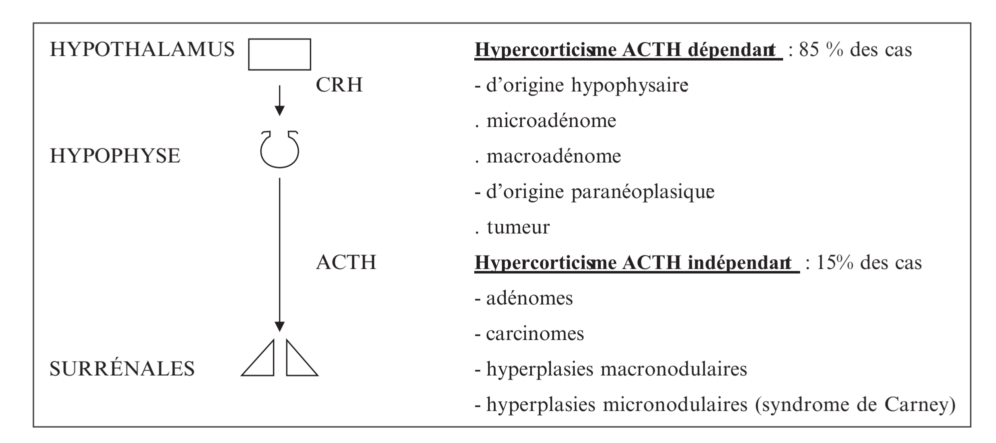


Figure 5.21 Variétés étiopathogéniques des syndromes de Cushing.

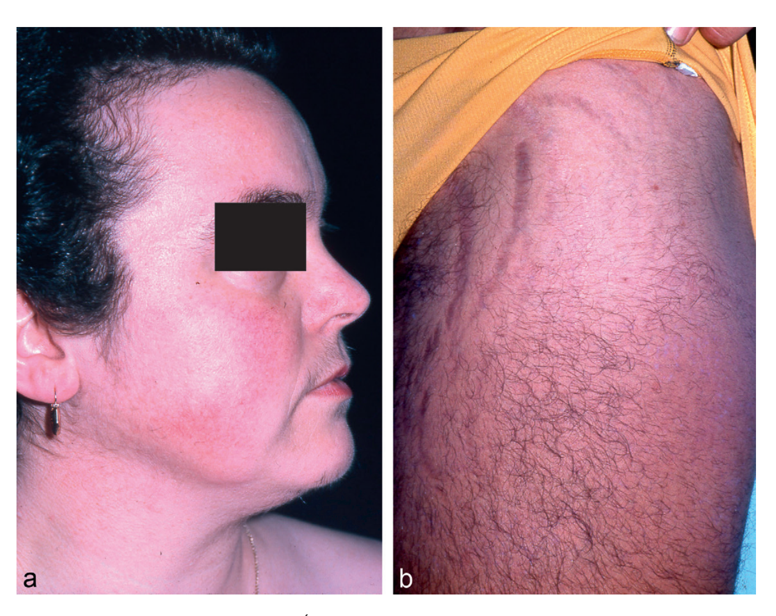


Figure 5.22 Syndrome de Cushing de la femme adulte. a. Érythrose et adiposité du visage, hirsutisme. **b.** Vergetures de la racine des cuisses.

État

Clinique

En quelques mois ou années se complète le tableau clinique. À l'analyse, on reconnaît dans les formes typiques neuf ordres de symptômes :

- la **surcharge pondérale** est modérée, particulière par sa répartition faciotronculaire : le visage est arrondi, soufflé, érythrosique, l'adiposité affecte le cou et tout particulièrement la région interscapulaire où se constitue une boule graisseuse nucale *(buffalo neck)*. L'obésité affecte aussi la région du thorax, l'abdomen. En revanche, l'adiposité n'est pas majorée au niveau des membres qui restent grêles, les régions fessières sont plates. Les hanches sont étroites. Cette répartition androïde des graisses est particulièrement éloquente chez une femme jeune ;
- l'**amyotrophie** affecte les membres supérieurs, les cuisses, les jambes, accentue les particularités du morphotype. Elle contribue à l'asthénie ;
- les **signes cutanés** se caractérisent par une finesse de la peau que l'on pourrait presque pincer et déchirer comme du papier à cigarette. Elle est souvent siège d'excoriations, d'une tendance purpurique, ecchymotique. La finesse cutanée explique l'érythrose, bien évidente au niveau du visage. L'altération des fibres élastiques de la peau explique aussi la survenue de vergetures larges (> 0,5 cm) et pourpres, présentes sur la paroi de l'abdomen, la racines des membres, des seins où elles adoptent une disposition radiaire. Une séborrhée frontale, des lésions d'acné, des mycoses cutanées sont fréquentes ;
- un **virilisme pilaire** modéré se marque par l'apparition d'une pilosité prétragienne de la lèvre supérieure et du menton, une ligne pilaire ombilico-pubienne, quelques poils périmamelonnaires et intermammaires, une augmentation de la pilosité des membres. On observe aussi une ébauche de golfes frontaux. Mais il n'y a pas de signe de masculinisation ;
- l'**aménorrhée** est habituelle, succédant à une hypospanioménorrhée ;
- les **troubles psychiques** sont fréquents, certes réactionnels aux modifications de l'apparence, à l'asthénie, mais aussi authentiquement dépendants des modifications hormonales. Des états mélancoliques, dépressifs (avec risque suicidaire), maniaques, délirants peuvent s'observer ;
- une **hypertension artérielle** modérée systolodiastolique est habituelle, de grande valeur pronostique ;
- il en est de même de l'**ostéoporose** qui peut se constituer à bas bruit, détectée par l'évaluation ostéodensitométrique. Elle expose au risque de tassements vertébraux, de fractures ;
- enfin les **altérations de la glycorégulation** avec hypercorticisme sont habituelles, exposant à la constitution d'un diabète sucré.

La présentation est habituellement moins éloquente chez l'homme (figure 5.23). Chez l'enfant, la maladie de Cushing détermine un arrêt de la croissance et du développement pubertaire (figure 5.24).

Évaluations biologiques

- On évalue, par la glycémie à jeun et postprandiale, le taux d'HbA1C, l'intensité du retentissement sur la tolérance glucidique.
- Une hypercholestérolémie avec hypertriglycéridémie est habituelle.
- La calciurie est accrue et contribue au risque de lithiase rénale.



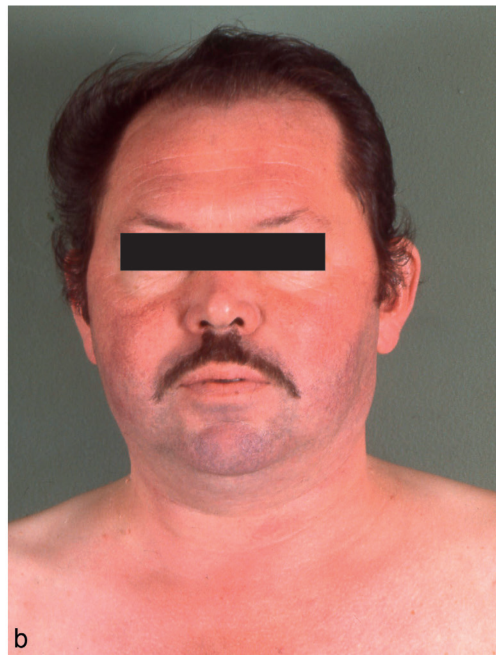


Figure 5.23 Maladie de Cushing de l'homme adulte. Le diagnostic est plus souvent longtemps méconnu, en raison du caractère faciotronculaire de la prise de poids. Noter l'amyotrophie des membres, la fragilité vasculaire.





Figure 5.24 Maladie de Cushing de l'enfant. Adiposité faciotronculaire avec amyotrophie.

- L'ionogramme plasmatique est ordinairement normal, même si on peut observer une tendance à l'alcalose hypokaliémique.
- Au niveau de l'hémogramme, une tendance à la polyglobulie est possible. Une hyperleucocytose est habituelle avec lymphopénie et/ou éosinopénie.

Enquête hormonale

La détermination du **cortisol libre urinaire** est l'examen à réaliser en premier. Il globalise en effet l'augmentation de la production du cortisol (sa valeur est le reflet de 1 % de la production surrénalienne). La mesure est effectuée dans les urines authentiquement des 24 heures, et confrontée à celle de la créatininurie. Le cortisol libre urinaire est ordinairement très fortement accru dans les formes typiques : de l'ordre de 300 à 600 µg/24 heures.

Dans le sang circulant, les valeurs de la cortisolémie du matin sont souvent peu augmentées. En revanche, il existe une perte du rythme nycthéméral du cortisol dont les valeurs sont presque analogues à 16 h et 24 h.

Dans les cas difficiles, notamment en raison de l'intermittence de la production hormonale, les dosages du cortisol libre urinaire doivent être répétés. On peut aussi remettre au sujet des salivettes pour la détermination itérative, en fin de soirée, du cortisol dans la salive, reflet du cortisol libre plasmatique.

Si l'hypercorticisme glucocorticoïde est prouvé, on peut s'assurer de son autonomie par le test de freinage faible par la dexaméthasone (test de Nugent) : après prise de 2 cp de 0,5 mg de dexaméthasone (Dectancyl®) à minuit, le lendemain à 8 h la cortisolémie reste accrue, typiquement supérieure à 10 µg/100 mL.

D'autres signes étayent l'hyperproduction hormonale :

- l'ACTH est accrue, parfois normale, inappropriée à l'excès de cortisol. Elle est stimulable par la CRH et aussi par la demopressine;
- le sulfate de DHA, de longue demi-vie, est accru, comme la testostérone plasmatique;
- l'estradiol est bas, comme les gonadostimulines LH et FSH;
- l'activité rénine plasmatique ou la rénine active sont diminuées, témoignant de l'effet de rétention hydrosodée des glucocorticoïdes en excès.

Examens de première intention pour l'affirmation du syndrome de Cushing, à réaliser éventuellement en ambulatoire si le sujet est compliant (recommandations de la HAS)

- Deux ou trois mesures de la cortisolurie des 24 heures avec créatininurie.
- Et/ou freinage par dexamathasone : 1 mg à minuit et dosage du cortisol plasmatique le lendemain à 8 heures (ou du cortisol salivaire à envoyer dans un laboratoire spécialisé).
- Deux ou trois mesures du cortisol salivaire nocturne (classiquement à minuit) à envoyer dans un laboratoire spécialisé.

Parfois les signes sont fluctuants et les évaluations sont répétées après plusieurs semaines ou plusieurs mois (syndromes de Cushing cyclique ou intermittent).

Enquête morphologique

L'hypercorticisme est ACTH-dépendant si bien que la visualisation en tomodensitométrie de l'hypertrophie discrète de la surrénale n'est pas indispensable.

L'exploration en IRM hypophysaire visualise parfois un processus expansif de plus de 1 cm lié au développement d'un microadénome. Cependant fréquemment la visualisation des microadénomes, en coupes frontales, sagittales et parfois axiales (iso-, hypo- ou hyper-signal en pondération T1, T2), complétée par l'administration de gadolinium, est délicate, négative dans la moitié à un quart des cas.

En l'absence de tumeur visible, l'affirmation de l'origine hypophysaire de la lésion et l'exclusion d'un syndrome paranéoplasique nécessitent le recours au cathétérisme des sinus pétreux pour la mesure de l'ACTH dans l'effluent veineux hypophysaire. Cet examen très spécialisé est réservé à quelques équipes radiologiques.

Évolution

La maladie de Cushing est une affection sévère. Les patients sont à risque de complications cardiovasculaires, thrombo-emboliques, infectieuses, osseuses, psychiatriques, ou liées au diabète sucré et à l'hypertension artérielle.

Traitement

Chirurgie hypophysaire

L'exérèse relative du macroadénome ou du microadénome hypophysaire quand il a pu être repéré constitue le traitement le plus séduisant et le plus rapidement efficace de la maladie.

Le caractère incomplet de l'exérèse, les risques de récidive, la constitution de signes d'hypopituitarisme en constituent les limites.

Chirurgie surrénalienne

Elle est envisagée par cœliochirurgie dans les formes non guéries, inaccessibles à la chirurgie hypophysaire, en règle après réduction médicamenteuse de l'hypercorticisme.

Médications antisurrénaliennes

Elles sont efficaces mais de tolérance très imparfaite.

L'Op′DDD, dérivé du DDT, est commercialisé sous le nom de Mitotane® et de Lysodren®. La médication réduit la stéroïdogenèse surrénalienne et possède aussi un effet antitumoral responsable à terme d'un risque de destruction lésionnelle des glandes surrénales. La posologie est adaptée sur le taux circulant de la mitotanémie. Elle nécessite, après réduction de l'hypercortisolisme, l'adjonction d'une hormonothérapie substitutive : hydrocortisone et ordinairement 9-α-fluorohydrocortisone.

La médication possède des propriétés d'inducteurs enzymatiques et favorise : l'hypercholestérolémie ; des altérations des fonctions hépatiques ; la survenue de gynécomastie, de troubles psychiques, d'une hypothyroxinémie rapportée à une hypothyroïdie centrale.

Le kétoconazole, anciennement utilisé comme antimycosique, est à doses plus fortes un antisurrénalien efficace, dont l'utilisation est limitée par la toxicité hépatique.

L'aminoglutéthimide (Elliptène®) et la métopyrone (Métirapone®) sont moins utilisées.

Médications frénatrices de la sécrétion corticotrope

De rares adénomes corticotropes, notamment du lobe médian, sont sensibles aux médications dopaminergiques.

Un avènement thérapeutique est constitué par le pasiréotide – Signifor R (dirigé contre quatre des cinq sous-types de la somatostatine). Il est actif sur certains adénomes corticotropes, mais freinant l'insulino-sécrétion, il peut aussi révéler ou aggraver un diabète sucré.

Radiothérapie hypophysaire

La télécobaltothérapie est moins utilisée. La destruction par *gamma knife* d'une tumeur hypophysaire localisée donne des résultats éventuellement spectaculaires.

Autres syndromes de Cushing

La reconnaissance des diverses variétés pathogéniques des syndromes de Cushing a été largement facilitée avec la mise au point des dosages de l'ACTH et les progrès de l'imagerie surrénalienne. Séméiologiquement, l'expression de l'hypercorticisme est modulée :

- d'une part par l'intensité de l'hyperproduction hormonale. Les formes rapidement sévères déterminent notamment une alcalose hypokaliémique avec une très franche asthénie musculaire et une hypertension artérielle liée au pouvoir minéralocorticoïde du cortisol en excès ;
- d'autre part le retentissement sur l'état général, notamment le poids du fait des éventuelles tumeurs malignes en cause dans l'origine de la maladie ;
- enfin le caractère pigmentant de la production excessive d'ACTH.

Adénomes surrénaliens

Le tableau est franc, d'installation rapide, se marquant parfois par une production pure de cortisol, sans hyperandrogénie, rendant compte de la conservation possible des menstruations chez la femme jeune.

L'augmentation du cortisol libre urinaire est nettement accrue. Les valeurs de l'ACTH sont basses. Ordinairement les taux de DHAs comme ceux d'aldostérone sont diminués.

En tomodensitométrie est caractérisée une hypertrophie surrénalienne unilatérale, strictement isolée. Les dimensions de l'adénome sont modestes ordinairement, de moins de 4 à 5 cm. Typiquement, il apparaît de faible densité (< 10 unités Hounsfield), ce qui traduit la richesse en lipides, signe très spécifique mais non sensible. Si la densité excède 10 UH, on observe que lors de l'administration de produit de contraste, la densité se réduit fortement de plus de 5 % entre phase précoce et phase tardive de l'injection. En IRM, les signaux sont ceux d'une tumeur bénigne. Éventuellement la scintigraphie à l'iodocholestérol marqué révèle une fixation strictement unilatérale au niveau de la tumeur.

La guérison de la maladie peut être obtenue par la chirurgie, souvent après préparation et atténuation médicamenteuse de l'hypercortisolisme pour réduire notamment le risque thrombo-embolique. Une substitution par hydrocortisone est nécessaire en postopératoire, prolongée durant quelques semaines, quelques mois, ou à vie.

Carcinome surrénalien

Il est rare mais dramatique. La symptomatologie est rapidement installée. L'amaigrissement est habituel, l'asthénie est extrême avec hypokaliémie, parfois pseudo-paralysies. On peut observer des signes de masculinisation ou de féminisation qu'explique la multiplicité des productions hormonales. La sécrétion de glucocorticoïdes est considérable, s'accompagne d'un accroissement de la production de précurseurs et d'autres stéroïdes minéralocorticoïdes et/ou androgéniques : testostérone, androstènedione, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, estradiol ou aldostérone.

La tumeur (ou le rein abaissé) est éventuellement perceptible dans le flanc. La tomodensitométrie, l'IRM caractérisent la tumeur unilatérale, parfois la présence d'adénopathies, d'un envahissement de la veine cave, de métastases hépatiques. La tumeur et les localisations secondaires captent le 18 F-FDG.

L'exérèse chirurgicale est pratiquée chaque fois qu'elle est possible, parfois élargie aux organes de voisinage, très souvent pas laparotomie médiane. Les récidives locorégionales sont fréquentes, de même que les métastases. Un traitement par l'Op′DDD est mis en place et prolongé au long cours. Des traitements antimitotiques, la radiothérapie de la loge hypophysaire sont souvent envisagés en cas de récidive.

Hyperplasie macronodulaire (moins de 1 % des cas)

Elle peut être secondaire à l'expression illégitime de récepteurs membranaires sensibles au GIP (syndrome de Cushing alimentaire), aux gonodostimulines (se révélant à l'occasion de la grossesse et/ou de la ménopause). Des sensibilités β-adrénergiques, sérotoninergiques, à la vasopressine ou l'angiotensine II ont aussi été décrites.

Elle peut aussi s'observer au cours du syndrome de McCune-Albright, qu'expliquent des mutations activatrices de Gs à l'état de mosaïque. Des cas de mutation activatrices du gène codant pour le récepteur de l'ACTH ont aussi été décrits.

Cette situation est rarement familiale. On peut tenter de l'améliorer par une surrénalectomie unilatérale.

Hyperplasie micronodulaire

Elle évolue le plus souvent dans le cadre du syndrome de Carney (voir chapitre 11).

Syndrome de Cushing paranéoplasique

(voir chapitre 12)

Syndrome de Cushing de l'enfant

Il est très rare, souvent lié à la maladie de Cushing, même si les tumeurs de la surrénale sont possibles (voir figure 5.24).
Il se marque par un ralentissement ou un arrêt de la croissance, une prise de poids, parfois des signes de virilisation, un retard pubertaire ou une aménorrhée.
Un traitement radical rapide est souhaité. L'affection compromet le pronostic statural, pondéral et osseux.

Phéochromocytomes et paragangliomes

Ils constituent les tumeurs développées aux dépens du tissu chromaffine (= colorable par les sels de chrome), potentiellement responsables de la production excessive de catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline).

La majorité de ces tumeurs sont développées aux dépens de la médullosurrénale (85 %). Ce sont les médullosurrénalomes, maintenant désignés par le nom de phéochromocytomes (φαεοσ = brun).

D'autres tumeurs chromaffines sont de siège extrasurrénal, maintenant désignées sous le nom de paragangliomes. Ils se situent nécessairement sur la ligne médiane depuis la base du crâne jusqu'au pubis. La plupart sont à proximité immédiate de la surrénale, ou plus largement diffus dans le rétropéritoine, proches de la bifurcation aortique (au niveau de l'organe de Zuckerkandl), ou constitués dans les régions paravésicales ou dans la paroi vésicale elle-même. D'autres siègent dans le médiastin, notamment en rétrocardiaque, ou se constituent dans le cou, développés aux dépens du glomus carotidien ou proche du larynx.

Expression clinique

Elle est diverse, liée aux actions des catécholamines. L'expression en est souvent très atypique. Le phéochromocytome a été désigné par De Courcy comme « le grand stimulateur » (encadré 5.10).

L'hypertension artérielle constitue l'expression la plus traditionnelle de la maladie. Pourtant le phéochromocytome constitue une cause rare d'hypertension artérielle (moins de 1 % des cas) et, actuellement, assez peu de phéochromocytomes se révèlent par une hypertension artérielle.

Encadré 5.10 Manifestations devant conduire à évoquer de principe un phéochromocytome

- Céphalées, mêmes isolées (forme céphalagique de Fromentin)
- Sudations, plutôt froides
- Palpitations
- Accès de pâleur
- Crises douloureuses abdominales (par vasoconstriction mésentérique)
- Constipation d'apparition récente ou récemment aggravée
- HTA permanente
- HTA paroxystique
- Hypotension artérielle orthostatique
- Collapsus
- Poussées d'hyperglycémie
- Poussées d'hypercalcémie
- Polyglobulie
- Accès de rétention d'urines (les catécholamines bloquent le sphincter vésical et relâchent le détrusor)
- Malaise lors de la miction
- Masse surrénalienne, tumeur insolite abdominale, pelvienne, médiastinale, cervicale

Hypertension artérielle paroxystique

Les crises d'HTA paroxystique sont assez stéréotypées. Elles sont inopinées ou déclenchées par un phénomène mécanique : traumatisme lombaire minime, palpation appuyée de la fosse lombaire, radiographie, abord chirurgical, froid, émotion, miction (pour les phéochromocytomes vésicaux).

Le début se marque par une impression de vague constrictive ascendante avec malaise intense, fourmillements des extrémités, crampes des mollets, douleurs abdominales, précordialgies avec perception d'une accélération brutale du rythme cardiaque, surtout céphalées intenses, pulsatiles. Le sujet est pâle du fait de la vasoconstriction. On observe des sudations froides, abondantes. On pourrait mettre en évidence une mydriase. Le cœur est très rapide, hyperpulsatile (mais parfois lent et majestueux ce qui est attribué à une riposte vagale). Typiquement les chiffres tensionnels sont considérablement accrus, prédominant sur la systolique (par exemple de l'ordre de 28/12), dépassant parfois les possibilités de mesure du manomètre.

La crise dure de quelques minutes à plusieurs dizaines de minutes. Elle cède avec une impression de soulagement, parfois suivie d'un accès polyurique, d'une hypotension artérielle post-critique.

Hypertension artérielle permanente

Elle est systolodiastolique, d'intensité variable, mais souvent intense avec retentissement neurosensoriel, céphalées, altération du fond d'œil (stades 3 et 4 avec exsudats, hémorragie, œdème), hypertrophie de surcharge ventriculaire gauche. La fonction rénale est assez longtemps préservée. Une protéinurie peut être mise en évidence.

Dans ces circonstances, l'attention doit être attirée par l'aspect pseudo-basedowien des patients : souvent amaigris, anxieux, trémulants, tachycardes, légèrement hyperthermiques. Les téguments sont moites, le regard est brillant, les paupières rétractées. Mais il n'y a pas de diarrhée (mais au contraire une tendance à la constipation), pas d'exophtalmie, pas de goitre. De plus est constatée une hypotension artérielle lors du passage en orthostatisme.

> Ménard a souligné que chez les patients hypertendus, la recherche de phéochromocytome s'avère rentable seulement lorsque coïncide la triade : sudations, palpitations et céphalées.

Hypertension artérielle permanente avec paroxysmes tensionnels

Sur un fond d'hypertension artérielle permanente sont constatées des variations parfois paroxystiques des chiffres tensionnels. Mais l'aspect des crises est souvent dégradé.

Hypotension artérielle orthostatique

L'excès de production des catécholamines détermine une dysautonomie, c'est-à-dire une mise au repos du système nerveux sympathique qui explique la révélation possible de la maladie par une hypotension artérielle orthostatique, voire un collapsus, par exemple à l'occasion d'un traumatisme d'une intervention chirurgicale.

Explorations biologiques : conséquences périphériques de l'excès de catécholamines

On peut observer des troubles de la glycorégulation : parfois un diabète, mais le plus souvent simplement une altération de la tolérance à la surcharge en glucose lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, avec hypo-insulinisme. On constate aussi un accroissement des acides gras libres à jeun, une tendance à la polyglobulie (attribuée à la splénocontraction ou dépendant de facteurs génétiques), enfin une hyperleucocytose (les catécholamines comme les glucocorticoïdes démarginalisent les neutrophiles). La réduction du volume sanguin ou la stimulation sympathique de l'appareil juxtaglomérulaire expliquent certaines situations d'hyperréninisme et d'hyperaldostéronisme secondaire avec alcalose hypokaliémique. Des valeurs un peu hautes de la calcémie peuvent s'expliquer simplement pas l'effet ostéolytique des catécholamines.

La chromagranine A est accrue comme au cours des tumeurs neuroendocrines (sa valeur est élevée aussi chez l'insuffisant rénal, dans les gastrites atrophiques et sous inhibiteurs de la pompe à protons ce qui explique l'achlorhydrie gastrique et l'augmentation de la production de gastrine).

Plus spécifiquement, la mise en évidence du phéochromocytome est prouvée par l'accroissement des méthoxy-dérivés plasmatiques libres : normétadrénaline, métadrénaline, méthoxytyramine. Ces dosages commodes, réalisables en ambulatoire, chez des patients soumis à des médications, possèdent une très grosse valeur d'orientation. Ils ne sont pas perturbés par l'altération de la fonction rénale, mais faussés par la prise de paracétamol.

Plus traditionnellement, peuvent être mesurés, dans la diurèse des 24 heures recueillie sur acide, les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) et les méthoxy-dérivés urinaires (métadrénaline, normétadrénaline). On souligne la haute valeur diagnostique du bloc métanéphrine + normétanéphrine.

Les tests pharmacologiques – tests d'inhibition de la pression artérielle par la phentolamine (Régitine®) – ne sont plus guère pratiqués du fait du risque hypotensif et de la faible spécificité.

De même sont évités les tests de provocation d'hypertension artérielle par exemple par le glucagon (le glucagon n'est catécholamino-sécréteur qu'en cas de phéochromocytome). Il faut savoir en revanche que la prise de sulpiride (Dogmatil®) ou de métoclopramide (Primpéran®), qui bloquent l'effet de la dopamine vaso-dilatatrice, et celle de propranolol (Avlocardyl®), qui bloque l'effet α et potentialise de fait l'action des catécholamines sur leurs récepteurs β, sont susceptibles de déclencher des hypertensions artérielles.

> Toute élévation tensionnelle apparaissant sous sulpiride, métoclopramide ou β-bloquant est suspecte de relever d'un phéochromocytome.

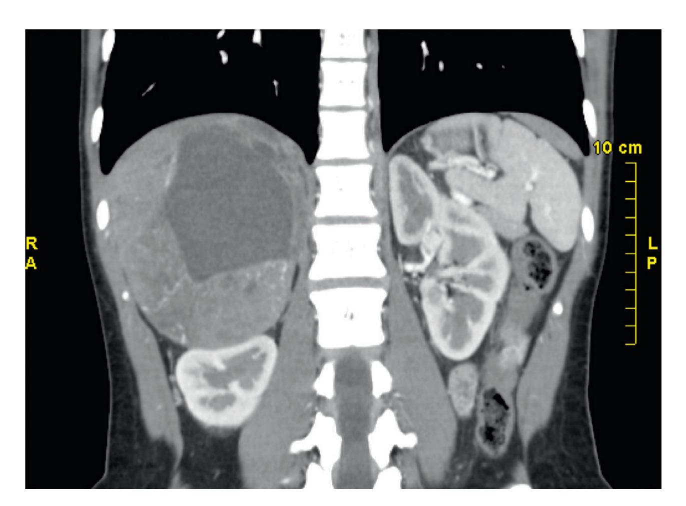


Figure 5.25 Image tomodensitométrique de face d'un très volumineux phéochrocytome surrénalien droit partiellement nécrotique abaissant et comprimant le rein. *Source : Dr C. Cardot-Bauters.*

Imagerie

Le repérage topographique des phéochromocytomes est permis par diverses explorations :

- la tomodensitométrie abdominale : 90 % des phéochromocytomes et des paragangliomes sont de siège surrénalien ou juxtasurrénalien (figure 5.25), les autres sont à rechercher au niveau du reste du rétropéritoine, du pelvis, du thorax, du cou ;
- l'IRM n'est pas indispensable dans les situations où la nature de la pathologie tumorale sécrétante a été établie, mais elle est très utile au cours de la grossesse. Elle se caractérise par un rehaussement tardif du signal T2 ;
- la scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzylguanidine) marquée par l'iode 131 s'avère particulièrement intéressante en cas de tumeurs chromaffines multiples, de localisation extrasurrénalienne (figure 5.26). Elle visualise 80 à 90 % des phéochromocytomes. Sa réalisation nécessite la saturation de la thyroïde par la solution de Lugol ou l'iodure de potassium. L'examen est faussé par certains traitements antihypertenseurs, notamment les calcium-bloqueurs. La positivité de la fixation est plus faible en cas de phéochromocytomes malins ;
- la scintigraphie à l'OctreoScan® est de réalisation plus commode, mais possède moins de spécificité. Elle s'avère particulièrement utile en cas de négativité de l'examen à la MIBG ;
- l'examen par tomographie d'émission de positons (TEP) au flurodéoxyglucose (FDG), voire à la fluorodopa (FDG) a des indications spécialisées.

Évaluation génétique

Les phéochromocytomes surviennent dans un contexte familial dans plus de 30 % des cas.

La recherche de la prédisposition génétique est d'abord le fait de l'interrogatoire, puis de consultations spécialisées d'oncogénétique. La recherche de gènes de prédisposition s'avère particulièrement indispensable avant l'âge de 50 ans.



Figure 5.26 Fixation de la méta-iodobenzylguanide marquée, strictement localisée au niveau du phéochromocytome droit. *Source : Dr C. Cardot-Bauters.*

La maladie de von Hippel-Lindau est la cause la plus fréquente, notamment pour les phéochromocytomes de siège surrénalien, parfois bilatéraux. Ils s'observent aussi dans la neurofibromatose de type 1, les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (voir chapitre 11). En cas de paragangliomes on évoque d'abord des mutations des gènes de la succinate déshydrogénase (SDH) : *SDHD* souvent multiples, de siège surtout cervical mais aussi médiastinal et abdominal, *SDHB* plutôt médiastinaux et abdominopelviens et à haut potentiel malin (30 % des cas). Au total, une dizaine de gènes de susceptibilité sont maintenant individualisés (encadré 5.11).

Encadré 5.11 Gènes de susceptibilité aux phéochromocytomes

- *NF1* 17q11.2
- *RET* 10q11.2
- *VHL* « q25.3
- *SDHD* 11q23
- *SDHC* 1q23.3
- *SDHB* 1p35-36
- *SDHAF2* 11q12.2
- *SDHA* 5p15
- *TMEM127* 2q11.2
- *MAX* 14q23

Évaluation du risque de malignité

Sans doute plus de 10 % de phéochromocytomes sont malins (la seule preuve en est la métastase en un site non-siège de tissu chromaffine comme le foie, le poumon l'os, le cerveau).

La malignité est surtout suspectée sur les aspects de la tumeur : volumineuse, irrégulière, remaniée. On tient compte aussi dans cette évaluation de l'abondance de la production de dopamine, de l'absence de fixation de la MIBG, de la nature des gènes en cause. Les critères anatomopathologiques sont fragiles.

Traitement

Le seul traitement curatif est chirurgical. Il est l'affaire de quelques chirurgiens spécialisés, aussi bien pour les phéochromocytomes abdominopelviens que thoraciques ou au niveau cervical où sont souvent impliqués les chirurgiens vasculaires pour les tumeurs glomiques.

De même en est-il de l'anesthésie puisqu'il faut faire face aux risques de poussées tensionnelles ou de collapsus lors de l'induction, de la manipulation ou de l'exérèse de la tumeur.

L'intervention est précédée par une préparation soigneuse : calcium-bloqueurs de maniement commode, suppléant de plus en plus fréquemment aux classiques α-bloquants (prazozine : Minipress®, Alpress®) qu'il faut parfois associer aux β-bloquants si surviennent tachycardie, troubles du rythme.

La surveillance doit être ultérieurement soigneuse pour juger de l'évolution tensionnelle, métabolique, du risque de récidive ou de métastases si en définitive la tumeur s'avère maligne, enfin des possibles autres localisations en cas de liaison à une maladie génétique.

Enzymopathies surrénales

Ce sont des situations complexes où le déficit congénital (parfois à révélation tardive) de la production d'une enzyme impliquée dans la stéroïdogenèse surrénalienne explique le défaut de production hormonale. Celui-ci affecte le cortisol surtout, parfois l'aldostérone ou les androgènes. Il explique l'accumulation de précurseurs en amont du bloc enzymatique, ce qui contribue beaucoup à l'établissement du diagnostic. Le défreinage de la corticotrophine liée à la baisse du cortisol détermine l'hyperplasie de la corticosurrénale.

Les patients affectés de ces situations à support génétique sont à la fois à risque de déficit hormonal et des méfaits de l'excès d'androgènes ou de minéralocorticoïdes du fait des déviances des productions endocriniennes. Le pronostic se pose au plan vital, fonctionnel, psychologique et social. La reconnaissance précoce de la maladie est essentielle, de même que la qualité des prises en charge thérapeutique et des surveillances, dans de situations qui nécessairement impliquent patients et familles, de multiples partenaires médicaux, chirurgicaux, psychologues et associations de malades.

Bloc de la 21-hydroxylase

C'est de plus loin le plus fréquent, responsable de 90 % des hyperplasies congénitales. L'affection est à transmission autosomique récessive.

Bloc congénital de la 21-hydroxylase à révélation précoce

L'altération porte sur la 21-hydroxylase, enzyme clé de la biosynthèse hormonale. L'expression est différente, selon que l'affection porte seulement sur la synthèse des glucocorticoïdes (syndrome de Wilkins) ou de celle des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes (syndrome de Debré-Fibiger).

Syndrome de Wilkins

Il est responsable d'une altération de la production du cortisol avec emballement d'ACTH responsable de l'hypertrophie surrénalienne, souvent volumineuse et plurinodulaire au fil des mois et des années.

La 17-hydroxyprogestérone s'accumule en amont du bloc enzymatique et constitue le marqueur diagnostique de la maladie, utilisé notamment pour son dépistage en période néonatale.

L'hyperproduction des androgènes surrénaux explique le syndrome de virilisation. Il est peu apparent chez le garçon, déterminant une macrogénitosomie. Dans le sexe féminin, il est dramatiquement responsable d'un pseudohermaphrodisme féminin avec ambiguïté sexuelle qui nécessite des corrections chirurgicales (fig. 7.7, chapitre 7).

L'affection se traite en période pédiatrique par l'apport d'hydrocortisone, à dose suffisante pour assurer les besoins hormonaux, sans compromettre la croissance (en excès la cortisone est un freinateur puissant de la synthèse et de l'activité de l'hormone de croissance).

Dans le sexe masculin sont susceptibles de se développer, au sein de la glande testiculaire, des inclusions de tissu surrénalien en liaison avec l'accroissement de l'ACTH. Ces formations pseudo-tumorales ne doivent pas être opérées. Elles peuvent altérer la spermatogenèse.

Syndrome de Debré-Fibiger

L'affection porte sur la production des glucocorticoïdes, mais aussi des minéralocorticoïdes, si bien que le tableau de virilisation se double d'un syndrome de perte de sel.

Si le diagnostic est méconnu, dès les premiers jours de la vie, survient un tableau de déshydratation aiguë avec vomissements, collapsus cardiovasculaire et décès, en l'absence de thérapeutique spécifique rapidement instituée.

Biologiquement, il existe une hyponatrémie de déplétion avec natriurèse conservée.

L'accroissement de la 17-hydroxyprogestérone et du prégnanetriol urinaire s'accompagne de valeurs basses de l'aldostérone et fortement accrues de l'activité rénine plasmatique. L'hospitalisation en urgence en milieu spécialisé est indispensable.

L'apport de minérocorticoïdes (9-fluorohydrocortisone : Flucortac®), en sus de l'hydrocortisone, apparaît indispensable.

Diagnostic génétique

Les blocs de la 21-hydroxylases impliquent des mutations du gène *CYP21A2* porté par le bras court du chromosome 6, codant pour le cytochrome P450c21. La sévérité de la maladie, respectant ou nom la rétention sodée, est fonction de l'activité résiduelle de l'enzyme et dépend de la nature de la mutation.

Prise en charge thérapeutique

Elle est assurée nécessairement en coopération avec des équipes endocrinologiques pédiatriques puis d'adultes. La réussite de la transition enfant–adulte constitue un élément très important de la réussite du projet thérapeutique.

Pronostic

Il est fonction de la qualité des équilibres métaboliques et endocriniens qui ont pu être obtenus aux différents stades du développement.

Il se situe en termes de taille, de poids, de développement gonadique, de fertilité masculine et féminine, de risque ostéoporotique.

Bloc non conventionnel de la 21-hydroxylase (à révélation tardive)

L'affection n'est apparente que chez la femme adulte, révélée par un hirsutisme, une stérilité par anovulation. L'affection est familiale. La musculature est développée. La taille est modeste.

Le diagnostic biologique se fonde aussi sur la mesure en première phase de la 17-hydroxyprogestérone en base et en réponse à la stimulation par 1-24 corticotrophine (Synacthène®).

Diagnostic anténatal

Il est essentiel, impliquant la reconnaissance de l'étude du gène codant pour la 21-hydroxylase *(CYP21A2)* chez les sujets atteints et l'évaluation de la sévérité du risque lié au type de mutation. Mais l'enquête doit aussi concerner le conjoint puisque la fréquence de l'hétérozygotie est estimée à 1/60 dans la population générale.

En cas de mutation sévère chez chacun des conjoints et de grossesse à risque, un traitement frénateur par la dexaméthasone est proposé chez la mère pour éviter la virilisation d'un fœtus de sexe féminin.

Ces enquêtes sont réalisées en liaison avec des centres de compétence.

Autres syndromes

- Syndrome de Prader et Gütner (hyperplasie lipoïde la surrénale) : lié à un déficit en 20-hydrolase, 22-hydrolase ou 20/22-desmolase, il réalise une quasi-surrénalectomie chimique.
- Syndrome de Bongiovanni : déficit en 3-β-hydroxydéshydrogénase altérant la production des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes, et déterminant un tableau de virilisation.
- Syndrome de Biglieri : le boc de la 17-hydroxylase est responsable d'impubérisme avec hypertension artérielle et alcalose hypokaliémique.
- Bloc de la 11-β-hydroxylase, responsable d'hypertension artérielle avec accumulation de désoxycorticostérone, précurseur de l'aldostérone.
- Bloc de la 11-β-hydroxystéroïdogénase, responsable d'hypertension artérielle avec hypokaliémie par pseudo-hyperaldostéronisme.

Bibliographie

Incidentalomes de la surrénale

Conférence de consensus de la Société français d'endocrinologie 2008. Ann Endocrinol 2008 ; 69 : 487–500.

Nunes ML, Tabarin A. Incidentalomes surrénaliens. In : Endocrinolgie-Nutrition. Enclyc Méd Chir (Elsevier, Paris), 10-014-E-10. 2009.

Tabarin A. Incidentalomes de la glande surrénale : ne pas méconnaître les « tumeurs à risque ». Presse Médicale ; 2014.

Hyperaldostéronisme primaire

Consensus de la Société française d'endocrinologie. 2014.

Plouin PF, et al. Hypertension artérielle d'origine surrénale. Presse Médicale ; 2014.

Wémeau JL, Mounier-Vehier C. Carnaille B, Douillard C. Hyperaldostéronisme primaire : du diagnostic au traitement. Presse méd 2009 ; 38(4) : 633–42.

Syndrome de Cushing

Syndrome de Cushing. Protocole national de diagnostic et de soins. HAS ; septembre 2008. En ligne. www.has-sante.fr.

Phéochromocytomes et paragangliomes

Beltran S, Borson-Chazot F. Phéochrocytome. In : Endocrinologie-Nutrition. Enclyc Méd Chir (Elsevier, Paris), 10-015-B-50. 2007.

Cardit-Bauters C, Aïnaoui M, Coppin L, Pigny P. La consultation génétique des phéochromocytomes et paragangliomes. Presse Médicale ; 2014. À paraître.

Phéochromoyctomes. Médecine Clinique, Endocrinologie & Diabète ; 2008. no 36.

Enzymopathies surrénales

Bachelot A, Touraine P. Aspects actuels de la prise en charge des hyperplasies congénitales des surrénales à l'âge adulte. Presse Médicale ; 2014. .

Chapitre 6

Ovaires

PLAN DU CHAPITRE

Bases anatomiques et fonctionnelles

L'ovaire possède d'une part une fonction hormonale assurant la féminisation de l'individu, d'autre part une fonction de reproduction intervenant dans la production de l'ovule destiné à la fécondation. La nécessité de renouveler périodiquement le follicule ovarien pour la ponte ovulaire explique le fonctionnement cyclique de l'ovaire et la spécificité de sa régulation.

Ovaire

L'ovaire est issu de la gonade primitive indifférenciée. Celle-ci comporte un blastème somatique constitué par la crête génitale qui se forme dans la région lombaire à partir de cellules mésenchymateuses. La crête génitale est colonisée par les gonocytes primordiaux apparus vers la 3e semaine de la vie fœtale au niveau du diverticule de l'allantoïde. Ils se multiplient activement et migrent jusqu'à la crête génitale.

La différenciation ovarienne débute vers la 8e semaine, permise par la différenciation du sexe chromosomique XX : constitution de cordons cellulaires, multiplication en périphérie des gonocytes primordiaux qui se différencient en ovogonies dont le stock avoisine 7 millions vers le 5e mois et amorce déjà une décroissance. Celle-ci se prolongera progressivement jusqu'à la ménopause. Seuls 400 ovocytes parviendront à l'ovulation (figure 6.1).

En situation pelvienne, les ovaires sont amarrés au rachis par le ligament lombo-ovarien et au ligament large par le mésovarium. Ils se situent sous la trompe de Fallope qui les entoure de leur pavillon. Leur taille est proche de 3,5 × 2 × 1,5 cm. La vascularisation est assurée par l'artère ovarienne, née directement de l'aorte, et par l'artère utérine.

À l'âge adulte, l'ovaire comporte d'une part un tissu interstitiel ou stroma ovarien constitué de fibroblastes, d'autre part les follicules ovariens constitués par une cavité centrale à contenu liquidien, entourée par la thèque interne et la granulosa productrices des hormones ovariennes : estrogènes, puis estrogènes et progestérone après l'ovulation (figure 6.2).

C'est au niveau de la thèque interne du follicule qu'est assurée la production de progestérone, d'androstènedione, de testostérone. Androstènedione et testostérone servent de précurseurs pour les estrogènes grâce à l'influence d'une

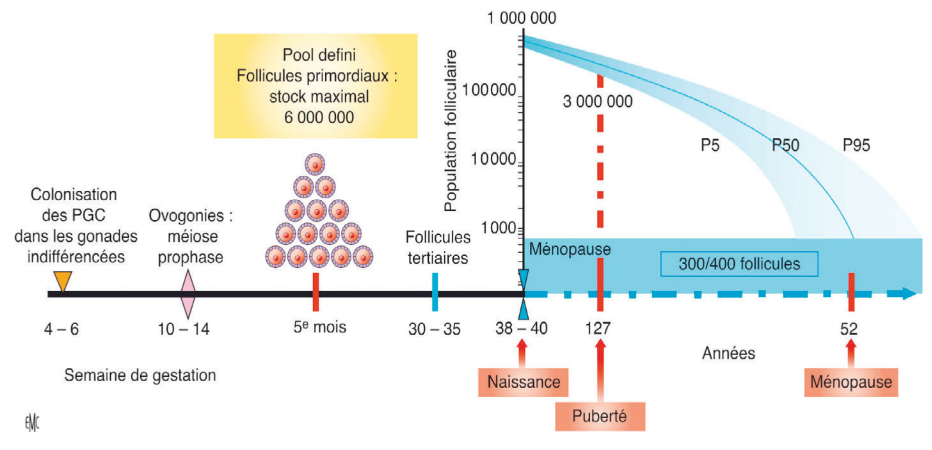


Figure 6.1 Évolution du stock folliculaire ovarien : depuis la vie embryonnaire et fœtale, jusqu'à la naissance, la puberté et la ménopause. *Source : Bachelot, EMC, Elsevier.*

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

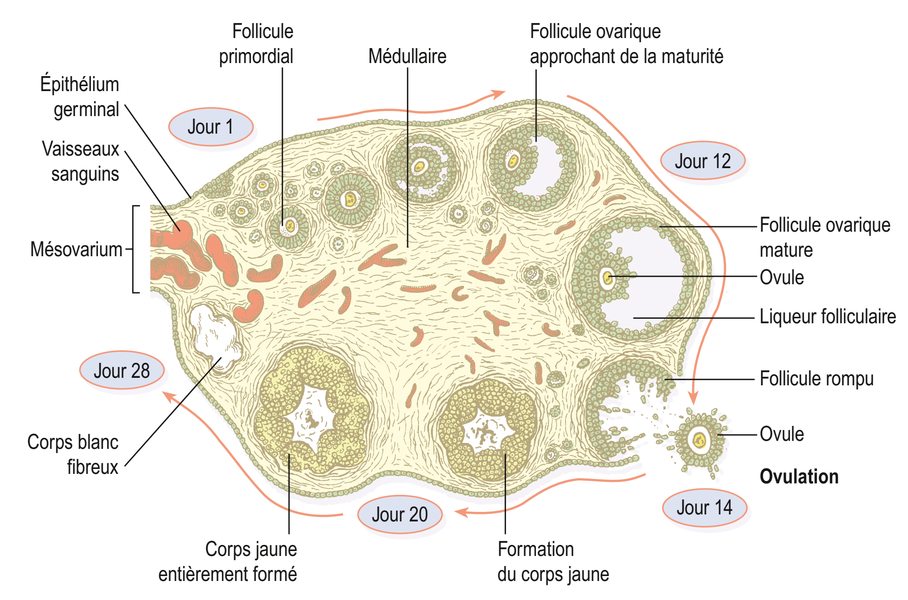


Figure 6.2 Coupe d'ovaire et développement du follicule ovarien. *Source : Ross & Wilson, Elsevier.*

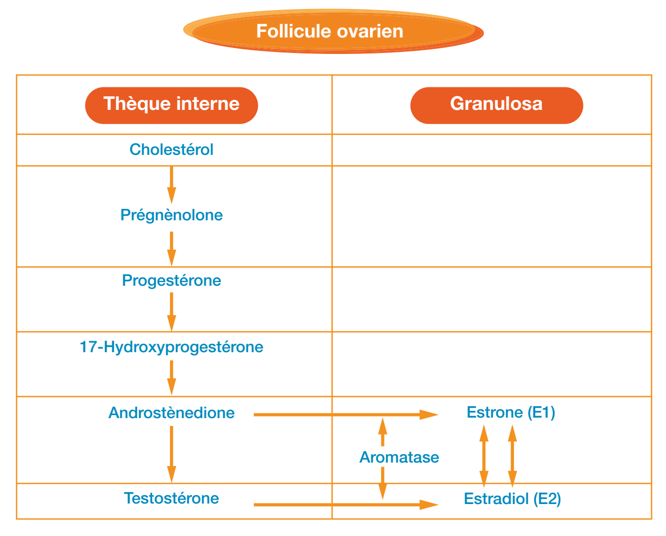


Figure 6.3 Sécrétion hormonale au sein du follicule ovarien.

aromatase produite au sein de la granulosa (figure 6.3). Les estrogènes passent dans la circulation sanguine. En réponse à la stimulation par les gonadotrophines, l'ovulation elle-même est permise par une augmentation de la pression de liquide au sein du follicule et l'influence de prostaglandines. Ceci permet l'expulsion de l'ovocyte vers la trompe. Après l'ovulation, le follicule ovarien constitue le corps jaune, richement vascularisé, ce qui autorise le passage sanguin de la progestérone.

De plus, le hile de l'ovaire où pénètrent nerfs et vaisseaux contient les cellules de Berger. Celles-ci sont équivalentes aux cellules de Leydig du testicule. Elles contribuent particulièrement à la production des androgènes.

Hormones ovariennes

Comme dans la surrénale, la synthèse des stéroïdes ovariens est issue du cholestérol qui conduit à la production de prégnénolone, progestérone, 17-hydroxyprogestérone, androstènedione et testostérone, puis après action de l'aromatase des estrogènes : estrone (ou E1) et estradiol (ou E2). Après l'ovulation, les cellules de la granulosa et de la thèque assurent la production conjointe de progestérone et d'estradiol. La production des androgènes (androstènedione, DHA et, en faible quantité, testostérone) est dévolue au stroma ovarien et aux cellules du hile de Berger.

La présentation des concentrations hormonales est rendue délicate du fait du caractère cyclique des productions (figure 6.4). La sécrétion d'estradiol est diphasique avec un taux maximum en phase préovulatoire suivie d'une petite diminution au moment de l'ovulation, puis d'une réascension en phase folliculaire.

L'estradiol comme la testostérone se lient dans le sang circulant à la SBP ou TeBG (pour *testosterone estradiol binding globulin*). La concentration de SBP est dépendante du poids (elle se réduit chez l'obèse, s'accroît dans l'état de maigreur comme au cours de l'anorexie mentale), de la concentration d'estradiol et des hormones thyroïdiennes (qui en majorent les taux). La progestérone se lie à la transcortine.

Les hormones féminines sont métabolisées par le foie, dégradées en E1 (estrone) et E3 (estriol) et subissent un cycle entéro-hépatique. Les estrogènes sont éliminés dans les urines sous forme de phénolstéroïdes, la progestérone sous forme de prégnandiol, les androgènes sous forme de 17-cétostéroïdes.

Sous le contrôle de la LHRH d'origine hypothalamique, les gonadostimulines ont une sécrétion pulsatile. La FSH assure la maturation folliculaire et entretient l'activité de l'aromatase au niveau des cellules de la granulosa. La sécrétion de LH stimule la production des hormones de la thèque

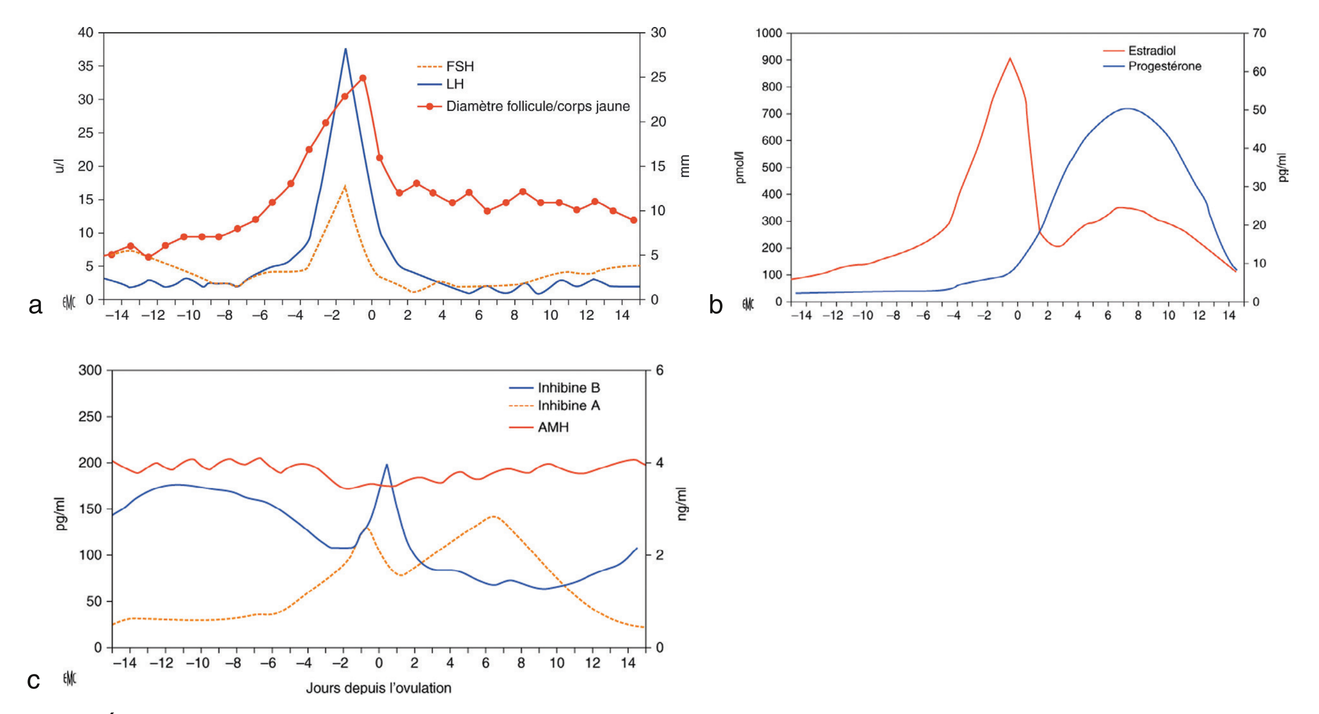


Figure 6.4 Évolution des concentrations hormonales au cours du cycle. a. Gonadostimulines FH et LH (avec mention du rapport diamètre follicule/corps jaune) ; **b.** Estradiol et progestérone, **c.** Inhibines A et B et hormone antimüllérienne. *Source : Bachelot, EMC, Elsevier.*

qui servent de précurseurs aux estrogènes dans la granulosa. La LH déclenche l'ovulation, entretient la production d'estradiol et de progestérone en phase lutéale.

En principe, l'estradiol rétrocontrôle négativement la production des gonadotrophines LH et FSH. Cependant en fin de phase folliculaire, la montée de l'estradiol déclenche le pic ovulatoire de LH. De plus un rétrocontrôle de la FSH vient aussi de l'inhibine produite par les cellules de la granulosa.

L'hormone anti-müllerienne, décrite dans le testicule et contribuant à la différenciation sexuelle masculine, intervient aussi dans l'ovaire. Elle possède un rôle inhibiteur et intervient dans la sélection folliculaire. Son taux est corrélé au nombre de follicules antraux en croissance et constitue un marqueur de la réserve ovarienne.

Aménorrhées

L'aménorrhée est un symptôme d'une grande fréquence en médecine générale. Elle est source d'interrogations, d'inquiétudes et parfois d'importantes erreurs médicales. Des conduites simples et logiques permettent ordinairement d'en apprécier la cause avec certitude.

Chez la femme adulte, l'aménorrhée est physiologique durant la grossesse, en début de lactation et après la ménopause. Ailleurs, elle résulte soit d'une atteinte hypothalamo-hypophysaire, soit d'une atteinte de l'ovaire, soit d'une atteinte anatomique de l'appareil génital. Elle est dite primaire lorsqu'il n'y a jamais eu de menstruations, ou primo-secondaire s'il y a eu de petits saignements mais jamais d'établissement d'authentiques cycles menstruels. Elle est secondaire lorsqu'elle est acquise.

Les aménorrhées primaires sont d'abord évocatrices d'une origine génétique ou malformative, mais non exclusivement. Les aménorrhées secondaires sont plutôt suggestives d'une pathologie acquise (tableau 6.1).

Aménorrhées primaires

Il convient d'évaluer d'abord l'état du développement pubertaire. Celui-ci est complété par l'examen de l'appareil génital externe, puis par une enquête hormonale, éventuellement une évaluation échographique abdominopelvienne, une détermination du caryotype.

Absence de développement pubertaire

En l'absence de développement pubertaire, le taux d'estradiol est bas. La détermination des concentrations des gonadotrophines permet de préciser l'origine haute ou basse du déficit hormonal.

> Un tableau d'impubérisme a pu être masqué par la prescription malencontreuse, sans diagnostic préalable, d'un estroprogestatif « pour faire venir les règles ».

Si les concentrations de LH et de FSH ne sont pas élevées, l'origine est centrale (encadré 6.1). Cette situation d'aménorrhée primaire et d'hypogonadisme hypogonadotrophinique est parfois liée à un syndrome olfacto-génital (syndrome de Kallmann-De Morsier : encadré 6.2) que fait suspecter l'anosmie : le sujet ne perçoit pas les odeurs courantes (odeurs de parfum, de cuisine…). En l'absence d'anosmie, cette situation s'observe dans un certain nombre d'états apparentés.

Tableau 6.1 **Origine et causes principales des aménorrhées pathologiques.**

Origine	Aménorrhées primaires	Aménorrhées secondaires
Gonophorique	Syndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser	Synéchies utérines
Ovarienne	Syndrome de Turner Autres dysgénésies ovariennes Hermaphrodisme Bloc de la 17α-hydroxylase	Insuffisance ovarienne primitive Ovariectomie Radiothérapie Chimiothérapie
Hypophysaire	Adénomes hypophysaires	Hyperprolactinémie Syndrome de Sheehan Hypophysite
Hypothalamique	Syndrome de Kallmann-De Morsier	Infiltrations Tumeurs
Centrales		Fonctionnelles Anorexie mentale
Avec virilisation	Bloc congénital de la 21-hydroxylase Traitements androgéniques maternels	Bloc de la 21-hydroxylase à révélation tardive Ovaires polymicrokystiques Tumeur virilisante : – de l'ovaire – de la surrénale

Encadré 6.1 **Déficits gonadotropes isolés primitivement hypophysaires d'origine génétique**

- Aménorrhée primaire ou primo-secondaire avec parfois ébauche de développement pubertaire
- Estradiol bas, LH et FSH non élevées
- Liaison avec des mutations du récepteur hypophysaire de LHRH, parfois anomalie génétique des productions de LH ou de FSH

Encadré 6.2 **Syndrome de Kallmann-De Morsier**

- Il détermine un impubérisme avec anosmie et parfois d'autres malformations
- L'anosmie est explicable par une agénésie du lobe olfactif détectable par l'IRM
- L'hypogonadisme hypogonadotrope est explicable par l'absence de migration durant la vie embryonnaire des neurones à LHRH depuis la placode olfactive jusqu'au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus
- Il est lié dans le sexe féminin à des mutations des gènes *KAL2*, *KAL3*, *KAL4*, mais non *KAL1*

L'hypogonadisme hypogonadotrophique d'origine hypothalamique peut être isolé, s'associer à une surcharge pondérale constituant le syndrome de Babinski-Fröhlich, et coïncider à diverses malformations et particularités génétiques dans le cadre de la maladie de Laurence-Moon-Bardet-Biedel, du syndrome de Prader-Willy-Labhart.

Une ambiguïté des organes génitaux externes fait évoquer une androgénisation maternelle durant la gestation, ou une hyperplasie congénitale des surrénales par bloc enzymatique même si l'aménorrhée primaire et l'hypogonadisme sont rares dans cette situation.

Encadré 6.3 **Fertilité et syndrome de Turner**

Le syndrome de Turner est responsable d'une dysgénésie gonadique et détermine habituellement une aménorrhée primaire et une infertilité.
Cependant environ 15 % des sujets atteints ont un développement pubertaire, et 2 % des femmes auront une fertilité spontanée. Il s'agit majoritairement de syndromes de Turner avec mosaïque, en particulier avec délétion Xp.
Chez les autres femmes soumises à l'hormonothérapie œstrogénique et progestative, souhaitant une grossesse dans le cadre d'un projet parental, peut être proposée une fécondation *in vitro* avec don d'ovocytes (FIV-DO).
Cependant ces grossesses chez les femmes atteintes du syndrome de Turner sont à risque de complications sévères : hypertension artérielle, surtout dissection et rupture aortiques qui ont pu être cause de décès dans 2 % des cas à l'occasion de grossesses. Bicuspidie aortique, coarctation aortique et hypertension artérielle majorent le risque et constituent des contre-indications.
Des recommandations pour la gestion de ces situations à haut risque ont été formulées par le Collège national de fynécologues et obstétriciens français (site Internet : www.cngof.org).

Une petite taille, d'autres malformations phénotypiques (hypertélorisme, nævus, cubitus valgus, pterygium coli, brièveté du 4e métacarpien…) sont suggestives d'un syndrome de Turner (encadré 6.3 et figure 6.5). La situation est liée à des anomalies quantitatives ou qualitatives du 2e X : typiquement caryotype 45,X0, mais aussi mosaïcisme, isochromosome du bras court, chromosome X en anneau… Cet état accélère précocement la décroissance physiologique du nombre des follicules ovariens, explique le déficit en estradiol et l'accroissement des concentrations des gonodostimulines, rend compte de l'impubérisme (du fait de cette involution ovarienne précoce, on dit que les turnériennes ont fait leur ménopause avant leur puberté… Au sens propre, elles n'ont fait ni l'une ni l'autre).

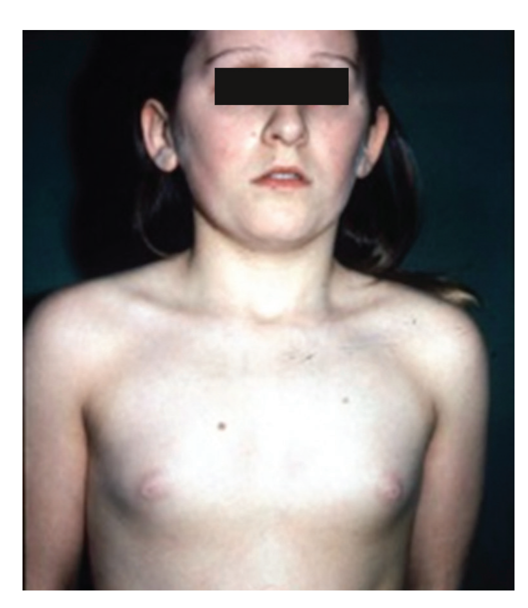


Figure 6.5 Syndrome de Turner. Noter les nævi au niveau du visage, l'hypertélorisme orbital et mammaire, l'ébauche de soulèvement mammaire, l'élargissement de la base du cou.

Des déficits primitifs de l'ovaire peuvent aussi exister en l'absence de phénotype turnérien et d'anomalie caryotypique.

Développement pubertaire normal

Si le développement pubertaire est normal, l'absence d'utérus souvent associée à un vagin borgne conduit à évoquer la malformation du syndrome de Rokitanski-Kuster-Hauser. Ces particularités existent aussi dans le tableau d'insensibilité aux androgènes (syndrome de Morris) où les testicules sont parfois perçus en position inguinale.

On peut être amené aussi à reconnaître une agénésie utérine, ou une imperforation hyménale responsable de douleurs cycliques et d'hématocolpos.

En l'absence de ces malformations, la conduite diagnostique est analogue à celle des aménorrhées secondaires.

Aménorrhées secondaires

> En toutes circonstances, une aménorrhée secondaire impose d'abord l'exclusion de la grossesse par la détermination du taux d'HCG.

Typiquement les aménorrhées centrales (d'origine hypothalamo-hypophysaire) sont muettes. La constatation de bouffées vasomotrices fait évoquer une origine primitivement ovarienne. Dans les aménorrhées d'origine utérine (après infection génitale, traumatisme utérin à l'occasion d'une interruption de grossesse, d'un curetage…), l'aménorrhée s'accompagne de molimen cataménial (il traduit en fin de cycle l'impression de gonflement abdominal, de tension mammaire liée à l'imprégnation hormonale cyclique).

> Toute aménorrhée secondaire justifie une détermination des taux d'estradiol, LH ou mieux FSH, prolactine, un examen gynécologique, éventuellement d'autres évaluations, notamment une exploration morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire si une origine centrale est suspectée.

Parfois un test aux progestatifs est réalisé : la prise d'un progestatif durant 5 à 10 jours est suivie de saignement pour autant que le niveau d'imprégnation estrogénique ait été préalablement suffisant pour avoir permis le développement de la muqueuse endométriale.

Aménorrhées d'origine centrale

L'estradiol est bas sans accroissement des gonadostimulines.

On est amené à évoquer d'abord un **hyperprolactinisme**, responsable de 20 % des aménorrhées secondaires. L'aménorrhée a été ordinairement progressive, précédée par une anovulation responsable d'infertilité, une hypo- ou une oligoménorrhée, une diminution de la libido… La galactorrhée peut être spontanée ou provoquée, parfois réduite à une colostrorrhée. En l'absence de prise médicamenteuse, la constatation d'une hyperprolactinémie modérée (20 à 150 ng/mL) ou plus importante impose l'exploration morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'un micro- ou macroprolactinome, ou d'une autre cause lésionnelle.

On peut aussi caractériser d'**autres causes lésionnelles d'hypopituitarisme** : adénomes silencieux ou fonctionnels, craniopharyngiomes, histiocytose, sarcoïdose, traumatisme, nécrose du post-partum, hypophysite…

Les **aménorrhées fonctionnelles** constituent une cause fréquente. Elles surviennent souvent dans un contexte particulier : traumatisme affectif, difficultés psychologiques… L'**anorexie mentale** en est la forme emblématique. L'aménorrhée précède souvent un amaigrissement significatif d'au moins 10 % du poids corporel. Celui-ci s'intensifie, s'accompagne de dysperception de l'image corporelle, de polydipsie, parfois de vomissements provoqués, de prise de laxatifs ou de diurétiques. Le risque vital est mis en cause, notamment dans les formes prolongées. Il existe aussi des risques d'infertilité secondaire, d'ostéoporose, d'obésité.

Des aménorrhées peuvent aussi être secondaires à d'autres **endocrinopathies** ou à des **maladies générales** : syndrome de Cushing, dysthyroïdie, cirrhose, insuffisance rénale, dénutrition…

L'aménorrhée post-pilule justifie l'évaluation habituelle à toutes les aménorrhées secondaires.

> #### Aménorrhée post-pilule
>
> Contrairement à l'opinion parfois communément avancée, l'inhibition de l'axe gonadotrope liée à la contraception estroprogestative ne peut raisonnablement être responsable d'inertie et rendre compte d'aménorrhée à l'arrêt de la médication.
> Au contraire, les grossesses peuvent survenir dès l'arrêt de la contraception, avant même la réapparition spontanée des menstruations.
> Trop souvent l'aménorrhée post-pilule correspond à une cause méconnue, préalable au traitement œstroprogestatif prescrit pour « régulariser le cycle ».

Aménorrhées secondaires d'origine primitivement ovarienne

L'estradiol est bas, coïncide avec un accroissement des concentrations plasmatiques des gonadostimulines.

L'éventualité d'une dysgénésie ovarienne responsable d'aménorrhée secondaire n'est pas exclue complètement.

Encadré 6.4 Insuffisance ovarienne prématurée (ménopause précoce)

Par définition c'est l'interruption prématurée des menstruations avant l'âge de 40 ans, du fait d'une involution ovarienne. Elle est affirmée lorsque l'aménorrhée est présente depuis au moins 4 mois, que l'hypo-œstrogénie s'accompagne à deux reprises d'un accroissement franc de FSH.

L'IOP concerne 1 à 2 % des femmes avant 40 ans, 1/200 avant 35 ans, 1/1 000 avant 30 ans.

Elle est parfois la conséquence d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou d'une chirurgie pelvienne. Elle survient aussi en association des maladies auto-immunes (mais on ne dispose pas de marqueur faible de l'auto-immunité anti-ovarienne), au cours de maladies métaboliques (galactosémie). Le tabagisme, certains polluants, l'exposition maternelle au diéthylstilbestrol en constituent des facteurs favorisants. On incrimine surtout des facteurs génétiques : anomalies du chromosome X (Turner, X fragile, délétions partielles du bras long), anomalies du gène *FOXL2* impliqué dans le syndrome blépharophimosis–ptosis–épicanthus, syndrome de Perrault où l'IOP familiale s'associe à une surdité…

Sans arrière-pensée, et pour prévenir notamment l'ostéoporose et le risque vasculaire, s'impose le traitement hormonal substitutif estroprogestatif au moins jusqu'à la cinquantaine.

Le risque de grossesse spontanée n'est pas nul, avoisinant 5 %. En cas de souhait de grossesse, il faut faire appel au don d'ovocytes.

Une assistance psychologique des femmes atteintes d'IOP apparaît indispensable.

Notamment les syndromes de Turner liés à des mosaïcismes sont compatibles avec l'apparition d'un développement pubertaire, d'une activité ovarienne cyclique, et même la survenue de grossesses.

Plus souvent les aménorrhées secondaires liées à une insuffisance ovarienne sont acquises, correspondant aux situations d'insuffisance ovarienne prématurées (IOP) d'origine génétique ou auto-immune (encadré 6.4).

Elles s'accompagnent de bouffées vasomotrices et d'autres inconforts : sécheresse vaginale, dyspareunie, risque ostéoporotique. C'est pourquoi leur correction est recommandée par un traitement hormonal substitutif.

Un algorithme traditionnel de prise en charge diagnostique d'une aménorrhée secondaire est précisé (figure 6.6).

Aménorrhées par anomalie utérine

L'imprégnation hormonale est cliniquement et biologiquement normale.

Sans rappeler bien sûr l'hystérectomie, l'aménorrhée est alors la conséquence de synéchies constituées à l'occasion de traumatismes de l'endomètre (curetage, interruption volontaire de grossesse), d'infection (notamment tuberculeuse).

La pilule estroprogestative est une contraception et ne constitue pas le traitement des troubles des règles.

On peut obtenir la régularisation des cycles menstruels simplement par la prescription d'un progestatif du 14e au 24e jour du mois.

Toute aménorrhée justifie :

- l'examen gynécologique, la recherche de galactorrhée, d'un hirsutisme ou d'une hyperandrogénie ;
- les dosages des taux d'estradiol, de LH, de FSH et de prolactine.

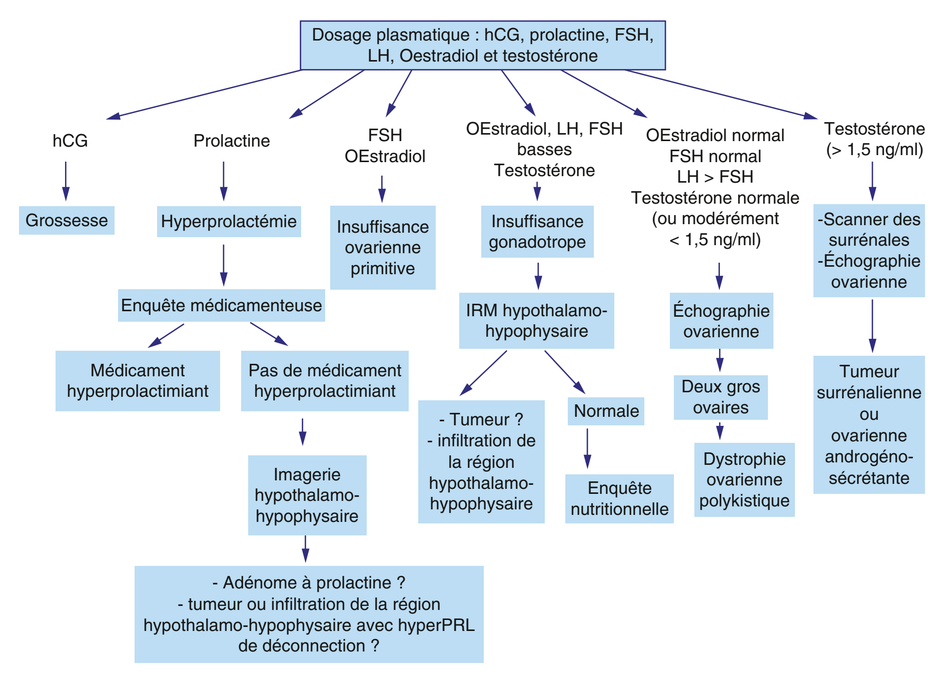


Figure 6.6 **Algorithme de prise en charge diagnostique d'une aménorrhée secondaire, d'après J. Young.**

Infertilité feminine

- L'infertilité est à considérer après 2 ans de vie conjugale, sans contraception.
- Dans un couple, l'origine féminine de l'infertilité est à évoquer seulement après vérification du spermogramme.
- En cas d'infertilité en apparence isolée, il faut vérifier :
  - la normalité de l'examen des voies génitales ;
  - la normalité de la glaire cervicale ;
  - le caractère ovulatoire des cycles : courbe ménothermique, ou vérification en seconde phase du cycle de l'accroissement du taux de la progestérone ;
  - la normalité du taux de PRL ;
  - l'absence d'argument en faveur d'une dystrophie ovarienne polymicrokystique, d'une endométriose.
- Les autres explorations morphologiques ou fonctionnelles relèvent de la spécialité

Hyperandrogénies féminines

L'hyperandrogénie féminine est une situation péniblement vécue, comme l'est dans le sexe masculin la gynécomastie. L'une et l'autre constituent une atteinte physique à l'identité sexuelle des individus.

Clinique

L'hyperandrogénie féminine détermine :

- au minimum un **hirsutisme** ou **virilisme pilaire**. Il se marque par une augmentation de la pilosité dans des zones réputées de topographie masculine : région prétragienne, lèvre supérieure, menton, joues, région intermammaire et périmamelonnaire, ligne pilaire ombilicopubienne, périnée, avec souvent augmentation de la pilosité des membres (figure 6.7), On peut quantifier l'intensité de l'hyperpilosité grâce au score de Ferriman et Gallwey (figure 6.8). Au sens propre, le virilisme pilaire se distingue de l'hypertrichose qui est simplement l'abondance de la pilosité dans l'un ou l'autre sexe ;
- dans les formes plus sévères, des **signes de masculinisation** : voix grave, acné et séborrhée, golfes frontaux, développement de la musculature, hypertrophie clitoridienne ;



Figure 6.7 Hirsutisme du visage.

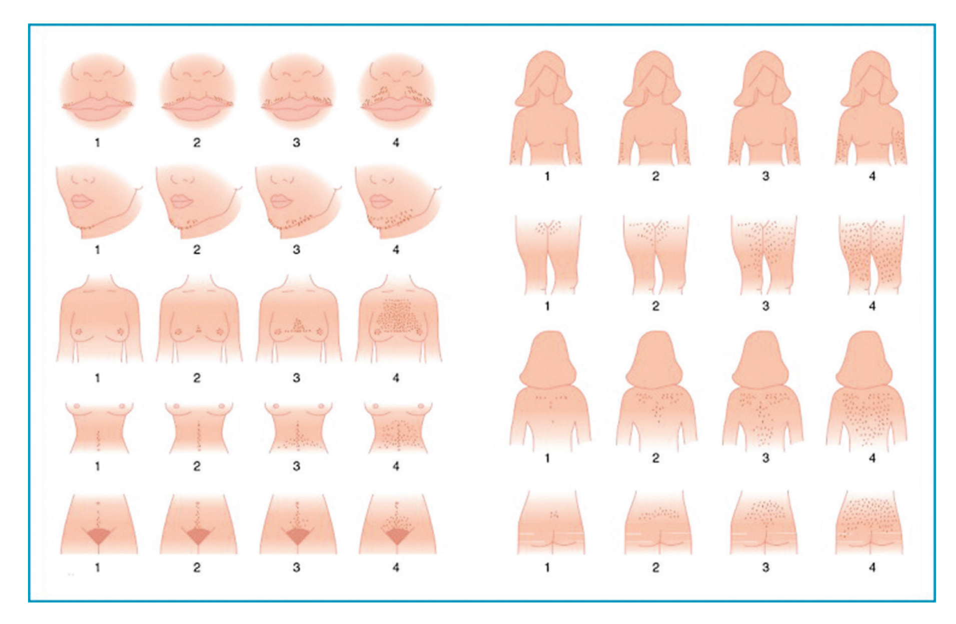


Figure 6.8 Score de Ferriman et Gallwey cotant le degré d'hyperpilosité féminine. On parle d'hirsutisme léger à partir de 8, modéré au-delà de 17 et sévère pour une valeur excédant 25. Des investigations apparaissent nécessaires au-delà de 15. *Source : Press Med, Elsevier.*

- une aménorrhée, souvent précédée de troubles menstruels et de signes de déféminisation : régression de l'abondance de la glande mammaire, atrophie vulvaire, involution utérine.

Il n'est pas rare que les signes se démasquent lors de l'interruption d'une contraception estroprogestative.

Évaluation hormonale

Elle se fonde d'abord sur la mesure de la **testostérone**. La mesure de la testostérone totale est ordinairement suffisante (valeurs usuelles = 0,3–0,8 ng/mL). Toutefois en cas d'excès pondéral qui abaisse les taux de SBP, on est conduit à déterminer le rapport testostérone/SBP, reflet de la formule libre. On prend avec prudence les résultats des déterminations du taux de la testostérone biodisponible qui connaissent d'importantes imperfections méthodologiques.

Une valeur hormonale normale exclut une hyperandrogénie majeure. Chez la femme normalement réglée, la normalité du taux de testostérone conduit à retenir le diagnostic d'**hirsutisme idiopathique.** On vérifie alors quand même la normalité du taux de la 17-hydroxyprogestérone entre le 5[e] et le 10[e] jour du cycle pour ne pas méconnaître un très rare bloc enzymatique de la 21-hydroxylase à testostérone normale. La situation d'hirsutisme idiopathique est attribuée à une hypersensibilité du follicule pileux aux incitations hormonales physiologiquement produites.

Une valeur intermédiaire entre 0,8 et 1,5 ng/mL est compatible d'abord avec une **dystrophie ovarienne polymicrokystique**. Elle s'observe aussi dans les **blocs dits non conventionnels ou à révélation tardive de la 21-hydroxylase**, par opposition aux blocs congénitaux phénotypiquement plus sévères ; en atteste l'accroissement de la 17-hydroxyprogestérone en première phase du cycle qui se majore fortement lors du test de stimulation par le Synacthène®, alors que comparativement il n'y a guère d'accroissement du taux du cortisol plasmatique.

Un taux très élevé (> 1,5 ng/mL) évoque plutôt une **origine tumorale** : ovarienne si le sulfate de DHA est normal, surrénalienne si le taux de DHAs est accru.

Étiologie et prise en charge thérapeutique

Hirsutisme

L'**hirsutisme en apparence idiopathique** ne relève pas d'une dysendocrinie. C'est une manifestation habituelle chez beaucoup de femmes brunes, notamment originaires du Portugal ou du pourtour méditerranéen. La situation ne compromet pas le cycle menstruel, l'ovulation et la fertilité.

Elle peut bénéficier de la contraception estroprogestative qui accroît les taux de SBP et de ce fait la conjugaison des androgènes réduit la stimulation ovarienne notamment des androgènes par les gonadostimulines. Malgré tout, on est amené à recourir fréquemment à la prise d'un antiandrogène sous forme d'acétate de cyprotérone (Androcur R). Celui-ci doit être associé nécessairement à un estrogène pour pallier l'inertie gonadotrope qui survient du fait de l'inhibition gonadotrope induite par la prise du progestatif antiandrogénique. Même si la spironolactone n'a pas d'AMM en France dans cette indication, elle apparaît particulièrement recommandée lorsqu'existe une contre-indication absolue ou relative à l'utilisation d'un estrogène.

Blocs non conventionnels de la 21-hydroxylase

Les blocs non conventionnels de la 21-hydroxylase sont responsables d'hirsutismes familiaux, s'accompagnant d'un net développement de la musculature et d'une taille plutôt petite, ce qu'on rapporte à l'accroissement de la production androgénique.

Le bloc enzymatique conduit en effet à une majoration de la production des précurseurs du cortisol, de la 17-hydroxyprogestérone et à une déviance métabolique vers la production de sulfate de DHA. Dans ces circonstances, ordinairement mais inconstamment le taux de la testostérone est modérément élevé.

Un traitement frénateur par la dexaméthasone (Dectancyl® 5 mg le soir au coucher) est parfois proposé. En réalité, cette médication détermine volontiers des signes d'imprégnation glucocorticoïde excessive. Si bien que le traitement utilisé au cours des blocs enzymatiques est souvent analogue à celui des hirsutismes en apparence idiopathique.

Dystrophies ovariennes polymicrokystiques

C'est une situation fréquente, de sévérité variable, évolutive, parfois méconnue. Elle a sans doute un support génétique, imparfaitement précisé. Elle détermine un triple syndrome : clinique, hormonal et morphologique.

Typiquement les signes s'installent progressivement à partir de la puberté : irrégularités menstruelles, puis oligospanioménorrhée progressive avec parfois phases d'aménorrhée, anovulation possible détectée à l'occasion d'une infertilité, hirsutisme progressivement constitué depuis la puberté, tendance à la surcharge pondérale liée à un état d'insulino-résistance qui contribue toujours à l'aggravation de la symptomatologie.

Biologiquement l'hyperandrogénie est modérée, se marquant par une augmentation discrète du taux de la testostérone (entre 0,8 et 1,5 ng/mL), ou du rapport testostérone/SBP en cas de surcharge pondérale. Les valeurs de l'androstènedione sont également accrues, et le sulfate de DHA est en principe normal. Le dosage de l'hormone antimüllerienne est augmenté, corrélé avec le nombre de follicules fonctionnels.

L'évaluation morphologique des ovaires est permise par l'échographie, effectuée par voie sus-pubienne ou mieux par voie vaginale dès qu'elle est possible. Les ovaires sont de volume accru, comportent une hypertrophie du stroma et de nombreux follicules de petites dimensions (figure 6.9).

Les critères diagnostiques ont fait l'objet de consensus qui ne cessent d'être révisés (encadré 6.5).

L'affection est à distinguer des ovaires macrofolliculaires où les kystes sont moins nombreux, de grandes dimensions et variables d'un cycle à l'autre (« ovaires accordéon »).

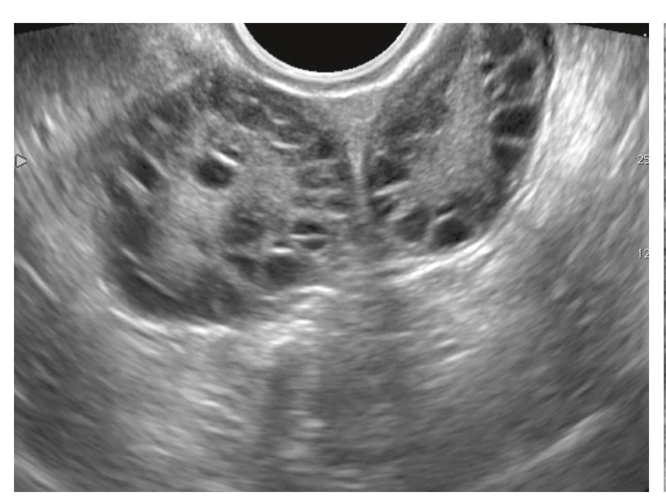




Figure 6.9 Aspect échographique de dystrophie ovarienne micropolykystique. Augmentation de la surface ovarienne (> 6 cm²) ou du volume ovarien (> 10 mL). Présence par ovaire d'au moins 12 kystes de petites dimensions (diamètre < 9 mm). Hypertrophie du stroma ovarien. *Source : Y. Ardaens, Échographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, Elsevier, 2010.*

Encadré 6.5 Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) – consensus de Rotterdam 2003

Deux critères parmi les trois suivants permettent de retenir le diagnostic de SOPMK :

- Oligoménorrhée et/ou anovulation
- Hyperandrogénie clinique et/ou biologique
- Présence à l'échographie pelvienne :
  - d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm de diamètre par ovaire
  - et/ou de volumes ovariens supérieurs à 10 mL par ovaire

Ces critères diagnostiques ne peuvent être appliqués qu'après avoir exclu d'autres causes d'hyperandrogénie comme l'hyperplasie congénitale des surrénales, le syndrome de Cushing, les tumeurs ovariennes ou surrénaliennes androgénosécrétantes.

Encadré 6.6 Prise en charge symptomatique des hirsutismes

- Procédés cosmétiques :
  - décoloration à l'eau oxygénée
  - crème épilatoire
  - épilation à la pince
  - épilation au laser
  - épilation à la cire sur les membres
- Antiandrogènes :
  - estroprogestatifs
  - acétate de cyprotérone (Androcur®), 1 cp à 50 mg du 1er au 10e jour du cyle ou du 1er au 20e jour du cycle, en association à l'éthynilestradiol (50 ou 35 μg/j) ou l'estradiol (1 à 2 mg/j) par voie orale ou percutanée
  - spironolactone (Aldactone®) hors AMM, 75 à 200 mg/j

La réponse thérapeutique est à adapter à la demande : la réduction de la surcharge pondérale au prix de la diététique et de la majoration de l'activité physique est toujours de mise, parfois suffisante. La metformine a été proposée. Si l'hirsutisme est chagrinant, non sensible aux procédés cosmétiques habituels (décoloration, épilation…), le traitement par un antiandrogène peut s'envisager, en sachant que l'estrogénisation va parfois à l'encontre de la réduction pondérale (encadré 6.6). Si la patiente consulte pour infertilité, le déclenchement de l'ovulation peut être obtenu par le citrate de clomifène (Clomid R).

Tumeurs ovariennes ou surrénales

Les tumeurs ovariennes ou surrénales sont particulièrement à redouter en cas de syndrome de masculinisation ou d'accroissement de la testostérone supérieur à 1,5 ng/mL.

Les tumeurs androgéniques de l'ovaire sont heureusement rares (2 % des tumeurs de l'ovaire), elles sont de variétés et de pronostics divers : tumeurs à cellules du hile de Berger, tumeurs de Sertoli-Leydig (de structure histologique proche des testicules) ou androblastomes, tumeurs à cellules stéroïdiennes, gonadoblastomes, dysgerminomes… Elles peuvent bénéficier de l'exérèse chirurgicale, éventuellement de chimiothérapie.

Les tumeurs virilisantes de la surrénale sont liées à l'hyperproduction de sulfate de DHA, d'androstènedione, de testostérone. Mais elles s'associent souvent à des sécrétions hormonales multiples, notamment de cortisol. Le pronostic de ces corticosurrénalomes est ordinairement sévère, corrélé à la taille tumorale, au score histologique de Weiss (> 3) notamment au nombre de mitoses, à l'extension tumorale. Une chirurgie large, ou même régionale (élargie aux organes de voisinage), est proposée, complétée par la prescription d'Op′DDD (Mitotane®, Lysodren®). Le recours aux chimiothérapies, à la radiothérapie est parfois nécessaire.

Bibliographie

Bases anatomiques et fonctionnelles

Bachelot A. Physiologie ovarienne. In : Endocrinologie-Nutrition. Enclyc Méd Chir (Elsevier, Paris) ; 2013. 10-027-A-10.

Aménorrhées

Bricaire L, Laroche E, Boucigaux N, Dondille B, Christin-Maitre S. Les insuffisances ovariennes prématurées. Presse Med 2014.

Young J. Aménorrhées. In : Endocrinologie-Nutrition. Enclyc Méd Chir (Elsevier, Paris) ; 10-027-B-50. 2010. p. 9.

Hyperandrogénies féminines

Dewailly D, et al. Consensus ; 2008. de la SFE. En ligne, www.sfendocrino.org.

Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, Dewailly D. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. In : Endocrinologie-Nutrition. Enclyc Méd Chir (Elsevier, Paris) ; 10-027-C-10. 2007 .

Testicules

PLAN DU CHAPITRE

Bases anatomiques et fonctionnelles

Comme l'ovaire, le testicule assure une double fonction endocrine et de reproduction. La sécrétion hormonale est permise par les cellules de Leydig productrices de la DHA, de l'androstènedione, et surtout de la testostérone puissamment virilisante. Les tubes séminifères contribuent à la sécrétion d'hormones, mais assurent surtout la production des spermatozoïdes.

Testicule

Il se constitue à partir de la gonade indifférenciée comprenant la crête génitale issue des cellules mésenchymateuses de la région lombaire, et de cellules gonocytaires primordiales issues de l'allantoïde, se multipliant et colonisant la crête génitale. La différenciation testiculaire apparaît vers la 7e semaine (un peu plus tôt que dans le sexe féminin), permise par la présence du chromosome Y. S'individualisent à partir de la crête génitale les cordons testiculaires où pénètrent les gonocytes qui assureront leur multiplication jusqu'à la 17e semaine. Entre les cordons testiculaires, se différencient les cellules de Leydig qui débutent la production de la testostérone dès la 7e semaine.

La migration du testicule commence vers le 3e mois. Elle s'effectue depuis la région lombaire, suivant le gubernaculum testis, et s'achève dans le scrotum vers le 8e mois, et parfois un peu au-delà de la naissance. La descente testiculaire est permise par la production des androgènes (le testicule est « automobile »), et son altération rend compte de différentes formes d'ectopie.

Histologiquement, les tubes séminifères constituent la part la plus importante du volume testiculaire. Ils hébergent les cellules de Sertoli et les éléments de la cellule germinale qui, depuis la périphérie jusqu'à la lumière tubulaire, passent par différents stades de maturation : spermatogonies, spermatocytes, spermatides et spermatozoïdes. Le reste de la glande testiculaire constitue l'interstitium, riche en cellules de Leydig qui possèdent l'essentiel de l'activité de synthèse de la production des androgènes.

Anatomiquement, les testicules adultes sont en position scrotale, fermes, à surface lisse et homogène, et sensibles à la pression. Leurs dimensions, commodément appréciées par l'orchidomètre, sont chez l'adulte ordinairement de 8 à 15 cm³ (figure 7.1). Le testicule est vascularisé par l'artère spermatique qui naît directement de l'aorte entre les artères rénales et mésentériques inférieures. Le retour veineux comporte un plexus à hauteur du scrotum qui s'organise autour du cordon et se draine dans la veine spermatique. Celle-ci rejoint à gauche la veine la rénale, à droite la veine cave inférieure.

Hormones testiculaires

Les cellules de Leydig assurent la biosynthèse d'androstènedione et de testostérone à partir du cholestérol. Les cellules de Sertoli n'ont pas la capacité de synthèse, mais possèdent une aromatase qui contribue à la production des estrogènes (figure 7.2).

La testostérone a un taux stable, physiologiquement compris chez l'homme adulte entre 3 et 9 ng/mL. L'œstradiol a un taux proche de 15 à 45 ng/mL. Testostérone et œstradiol sont toutes deux liées pour deux tiers à la *sex binding protein* (SBP), encore dénommée *testosterone estradiol binding globulin* (TeBG). La concentration de cette protéine de transport dépend de l'état nutritionnel, de l'imprégnation œstrogénique et des hormones thyroïdiennes qui de ce fait influencent la testostéronémie. La testostérone se lie aussi

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition



Figure 7.1 Orchidomètre de Prader. Il donne commodément le volume testiculaire, évalué en millilitres.

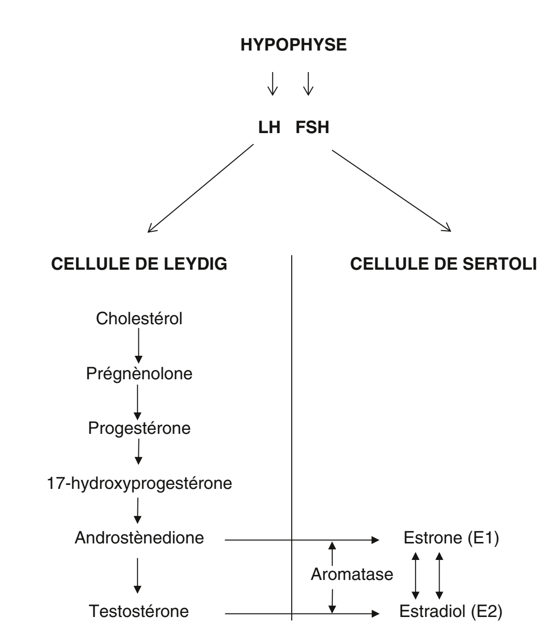


Figure 7.2 Schéma de la biosynthèse hormonale au sein de la gonade masculine.

à la sérumalbumine et à la transcortine. Seuls 2 % de la testostérone est libre, constituant la testostérone biodisponible dont la mesure directe est techniquement imparfaite.

Les hormones sexuelles sont métabolisées par le foie : formations d'androstènedione, d'androstérone et d'étiocholanolone, éliminées dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes.

La testostérone est directement active au niveau du muscle. Pour le reste, son action virilisante s'effectue seulement après réduction, sous forme de dihydrotestostérone (DHT), grâce à l'influence d'une 5α-réductase. La DHT contribue au développement des caractères sexuels primaires, secondaires et tertiaires.

Comme tous les stéroïdes, testostérone et DHT pénètrent dans les cellules cibles, se lient à un transporteur cytosolique, exercent leurs effets sur les noyaux des cellules cibles pour assurer les synthèses spécifiques (figure 7.3).

L'activité testiculaire est stimulée par les gonadostimulines LH et FSH. LH est active spécifiquement sur les cellules de Leydig, la production de DHA, d'androstènedione et de testostérone. FSH stimule la spermatogenèse, de plus elle active l'aromatase et donc la production d'œstradiol et d'œstrone.

LH et FSH sont soumis à des pulses de sécrétion sous l'influence de la LHRH hypothalamique (une simulation tonique par les gonadotrophines contribue à une internalisation du récepteur testiculaire, à une désensitisation et de ce fait a une inhibition de la production testiculaire). La production de LH et FSH est rétrocontrôlée négativement par la testostérone, vraisemblablement sous forme d'œstradiol après son aromatisation au niveau hypothalamique. De plus, la production de FSH est rétrocontrôlée négativement par l'inhibine produit par les cellules de Sertoli.

L'œstradiol produit par les cellules de Sertoli rétroagit sur la cellule de Leydig et la production testiculaire. À l'inverse, les androgènes contribuent, tout comme la FSH, à la spermatogenèse. La testostérone est présente en grande quantité dans le liquide spermatique.

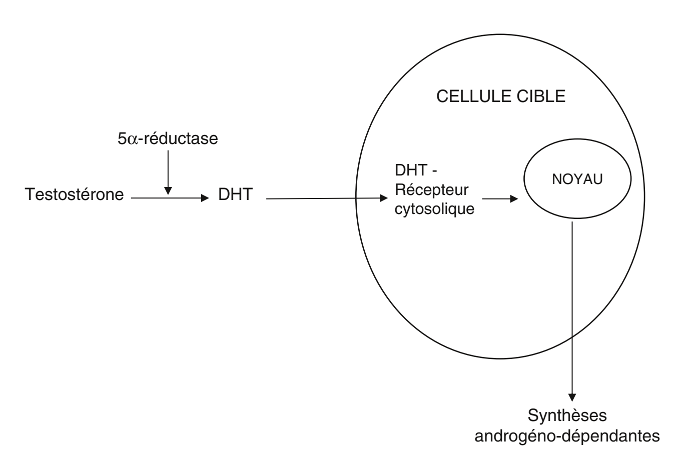


Figure 7.3 Activation de la testostérone en dihydrotestostérone et mode d'action au niveau des sites récepteurs.

Hypogonadismes masculins

Les insuffisances de la fonction testiculaire ont une expression différente selon la période de survenue du déficit hormonal : durant la vie embryonnaire, avant l'âge de la puberté ou chez l'adulte. Leur origine, haute (diencéphalo-hypophysaire) ou basse (primitivement testiculaire), conditionne aussi la présentation clinique ou hormonale. Il en est de même enfin de l'importance relative du déficit des fonctions endocrine et de reproduction.

Présentations cliniques

Avant la naissance

Un déficit hormonal durant la vie embryonnaire conduit à un tableau d'**ambiguïté sexuelle**. La masculinisation de l'appareil génital est imparfaite. Du fait du sexe chromosomique XY, le pseudo-hermaphrodisme constitué est qualifié de masculin.

Avant l'initiation de la puberté

L'hypogonadisme masculin déterminera un **infantilisme**, tableau qualifié aussi d'eunuchoïdisme (la situation a pu déterminer un micropénis, mais en pratique le sujet consultera pour l'absence de développement pubertaire). Les testicules restent de type infantile (volume < 4 cm^3, insensibilité à la pression) ou sont parfois inaccessibles du fait d'une cryptorchidie. Le scrotum est glabre, lisse, rétracté. La verge est de type infantile. Parfois s'ébauche un léger développement de la pilosité pubienne liée aux androgènes surrénaux. La voix reste aiguë. Le caractère et le comportement sont puérils.

Après le démarrage de la puberté

L'hypogonadisme est moins marqué. Le volume testiculaire est intermédiaire. La pilosité est incomplètement développée. Se constitue souvent une gynécomastie liée à la production d'œstrogènes, insuffisamment antagonisée par la production testiculaire. La taille s'accroît avec un allongement exagéré des membres (macroskélie) du fait de l'absence de maturation des cartilages de conjugaison.

Chez l'adulte

L'hypogonadisme est responsable d'**eunuchoïdisme involutionnel** dont l'expression est pauvre. Les sujets signalent un état de fatigue, une passivité, des signes de dysfonction érectile qui conduisent à l'impuissance sexuelle complète avec perte de la libido. La pilosité reste longtemps normale, entretenue par le rasage. Les testicules s'atrophient légèrement et apparaissent de consistance molle. Progressivement, une raréfection osseuse est observée, et l'hypogonadisme est à évoquer devant toute situation d'ostéopénie ou d'ostéoporose.

Évaluation

La situation d'hypogonadisme masculin est confirmée par les valeurs basses (< 3,5 ng/mL) ou effondrées de la testostérone plasmatique. La détermination des taux de gonadostimulines permet de préciser l'origine haute (FSH et LH non élevées) ou basses (FSH et LH accrues) du déficit testiculaire. Les évaluations sont éventuellement complétées par la mesure de la prolactine et le spermogramme lorsque sa réalisation reste possible (encadré 7.1). Les tests dynamiques (test de stimulation par HCG, test à la LHRH…) ont des indications spécialisées.

Encadré 7.1 Caractéristiques du spermogramme normal et ses perturbations

L'examen est à réaliser après 3 jours d'abstinence :
- volume du sperme N = 2–5 ml
  - si < 1,5 ml : hypospermie
  - si > 6 ml : hyperspermie
- concentration en spermatozoïdes N = 20–60 millions/ml
  - si absence : azoospermie
  - si < 15 millions/ml : oligospermie
  - si > 200 millions/ml : polyzoospermie
- nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat N > 40 millions
- mobilité des spermatozoïdes N > 50 % (1re heure), > 30 % (3e heure)
  - si mobilité réduite : asthénospermie
- morphologie normale des spermatozoïdes N > 50 %
  - si < 30 % tératospermie

Étiologies

Hypofonctionnements d'origine primitivement testiculaire

Syndrome de Klinefelter

C'est une situation fréquemment observée en médecine générale, présente chez 0,2 % de la population masculine.

Le diagnostic n'est ordinairement évoqué qu'au-delà de l'âge pubertaire. Les sujets sont typiquement de grande taille, macroskèles, longilignes ou affectés de surcharge pondérale. L'affection est marquée par une insuffisance du développement intellectuel (souvent évidente par comparaison aux autres membres de la fratrie). Les troubles caractériels et particularités du comportement ne sont pas rares.

À l'examen, le contraste est frappant entre des testicules petits, durs, insensibles, et une verge de développement sensiblement normal. La pilosité corporelle est peu fournie. La gynécomastie est habituelle, parfois masquée par une adipomastie (figure 7.4).

Biologiquement, ordinairement la testostérone est proche de la limite inférieure des normes. Les taux d'œstradiol sont préservés ce qui explique l'accroissement habituel du rapport œstradiol/testostérone contribuant à la gynécomastie. Mais constamment les concentrations de LH et de FSH sont élevées, authentifiant le déficit hormonal primitif de la fonction testiculaire. Le caryotype est ordinairement très démonstratif : 47,XXY.

L'affection se marque aussi par l'altération de la tolérance glucidique avec hyperinsulinisme qui favorise l'obésité et parfois le diabète sucré. Les sujets sont aussi exposés aux bronchopneumopathies chroniques, aux tumeurs embryonnaires, aux cancers du sein. L'infertilité est habituelle, car l'azoospermie est la règle, même s'il est bon sur ce plan de faire des réserves.

Le traitement hormonal substitutif par l'hormone mâle est très habituellement recommandé (même s'il suscite parfois la réticence de certains). Il contribue à la



Figure 7.4 Syndrome de Klinefelter. Noter l'allongement des membres (macroskélie), l'aspect hypoandre avec développement médiocre de la musculature et de la pilosité, le soulèvement mammaire. *Source : Bauduceau B et al, EMC 2001 Elsevier.*

correction des désordres hormonaux, à l'amélioration du morphotype, à l'intégration sociale des individus, à la prévention de l'ostéoporose. Mais il est à instituer très progressivement, sous surveillance et en accompagnement, en coopération avec le milieu familial et éventuellement du psychologue, pour éviter toute majoration de comportements agressifs.

Variantes du syndrome de Klinefelter

Certaines variantes du syndrome de Klinefelter sont possibles : polygonosomies XXXY (plus il y a d'X plus grande est la débilité), mosaïcisme XXY/XY (avec présence parfois de spermatozoïdes dans l'éjaculat), formule caryotypique XX (qui laisse supposer que la présence de l'Y est cachée).

Syndrome des hommes XYY

Ordinairement la présentation clinique et hormonale est normale. Mais l'affection est parfois découverte à l'occasion d'une azoospermie (1/3 des cas), d'une oligoasthénospermie (1/3 des cas). Cette situation fréquente (0,1 % des individus) a sans doute été abusivement associée à des comportements asociaux (« chromosome du crime »).

Syndrome de Turner mâle (45,XO)

On peut observer des traits dysmorphiques analogues à un phénotype turnérien. Mais le sujet est authentiquement porteur de testicules et l'apparence des organes génitaux externes est normale. Le caryotype est 45,XO mais la translocation Y/autosome apparaît probable.

Anorchidie vraie (*vanishing testis*)

Elle se distingue de l'ectopie par l'absence de gonade détectable lors de l'exploration chirurgicale, les valeurs effondrées de testostérone non stimulables par l'HCG, tandis que LH et FSH sont très élevées. Le caryotype est normal. L'absence d'ambiguïté sexuelle laisse penser que le sujet a eu une imprégnation androgénique durant la vie intra-utérine.

Autres situations

Les hypogonadismes acquis sont parfois à l'évidence explicables du fait d'antécédents de castration, de radiothérapie ou de chimiothérapie (plus délétères pour la spermatogenèse que pour la fonction leydigienne). On évoque aussi le rôle possible de séquelles d'une intervention chirurgicale pour hernie, cryptorchidie, de complications à distance des orchites notamment ourliennes. Les états de dénutrition, la déchéance hépatique, l'insuffisance rénale chronique altèrent aussi les fonctions gonadiques. Il en est de même du vieillissement (encadré 7.2).

Hypogonadismes d'origine centrale

Prolactinome

On place en premier l'hyperprolactinémie, souvent méconnue dans le sexe masculin. L'excès de prolactine détermine un hypogonadisme discret, ancien, avec absence de libido (la maladie se révèle assez souvent chez des célibataires). Il est le plus souvent lié à un macroprolactinome. Il n'est pas rare que la tumeur soit découverte à l'occasion de complications visuelles. Des galactorrhées sont possibles pour autant qu'existe une gynécomastie.

Encadré 7.2 **Andropause (syndrome de l'homme vieillissant)**

Il n'y a pas dans le sexe masculin d'arrêt brutal des productions hormonales gonadiques et des fonctions de reproduction.
Cependant, une diminution progressive des concentrations d'hormones mâles est observée. Elle est d'intensité variable selon les individus et s'associe à une augmentation seulement modérée des gonadotrophines.
Cette situation est possiblement favorisée par la réfaction de l'activité sexuelle. À l'inverse, potentiellement elle en constitue aussi un déterminant.
Elle a été imputée dans l'état des diminutions de la force musculaire, de l'érythropoïèse, de la masse osseuse qui sont constatées avec l'âge.
Sa correction par l'hormone mâle est parfois proposée, sous stricte surveillance de l'état prostatique puisqu'elle n'est pas sans risque de révéler un épithélioma.
On a souligné que la bonne hygiène de vie, l'adoption d'une diététique saine, l'entretien d'activités physiques et intellectuelles stimulantes constitueraient une alternative de prise en charge peut-être plus satisfaisante de ce syndrome de vieillissement.

Autres étiologies tumorales

Les hypogonadismes hypogonadotropes peuvent aussi compliquer les adénomes hypophysaires somatotropes, gonadotropes, corticotropes ou silencieux, les craniopharyngiomes, gliomes, neurinomes, pinéalomes ectopiques, les métastases hypothalamiques ou hypophysaires.

Causes infiltratives, maladies de surcharge et générales

On observe des hypogonadismes centraux dans la sarcoïdose, les hémochromatoses primitives ou secondaires, et diverses affections retentissant sévèrement sur l'état général.

Causes génétiques

La dysplasie olfacto-génitale (syndrome de Kallmann-De Morsier) n'est pas rare dans le sexe masculin. Comme dans le sexe féminin, elle est liée à un défaut de migration des cellules à GnRH (LHRH) depuis le lobe olfactif jusqu'à l'hypothalamus. Le syndrome peut se révéler dans l'enfance par un micropénis, une cryptorchidie associés à une anosmie. Il est plus souvent découvert à l'âge pubertaire en raison de l'impubérisme, ou même révélé chez l'adulte par exemple à l'occasion de complications ostéoporotiques. Il détermine aussi des anomalies osseuses, dentaires, auditives, neurologiques se marquant notamment par des syncinésies. L'affection est familiale, liée à une anomalie du gène de l'anosmine *KAL1*, *KAL2*, *KAL3* ou *KAL4*. D'autres anomalies géniques *(GNRH, GNRH1, KISS1, KISSR1, TA, FGFR1, SOX10…)* ne cessent d'être progressivement décrites, correspondant à diverses particularités phénotypiques.

Traitement

En l'absence de traitement étiologique, il fait appel à la substitution androgénique médicamenteuse. Plusieurs présentations sont possibles. Seules un certain nombre d'entre elles bénéficient du remboursement par l'assurance maladie.

Le traitement par **voie intramusculaire** (énanthate de testostérone, Androtazdyl®) est le plus utilisé. La posologie de 250 mg/mois ordinairement suffit à assurer l'apparence virile. Mais une majoration du traitement à une ampoule toutes les 3 semaines, voire toutes les 2 semaines s'avère souvent nécessaire pour l'optimisation de la fonction sexuelle. La médication peut favoriser l'apparition d'une gynécomastie (en raison de son estrogénisation). Chez le sujet jeune, après une poussée staturale transitoire, un arrêt de la croissance constitue un risque certain si l'androgénothérapie est maniée avec trop d'intensité. La variabilité sous traitement des taux de testostérone ne permet pas d'adapter la posologie sur des déterminations hormonales.

La testostérone peut être donnée par **voie orale** (undécanoate de testostérone, Pantestone®), sous forme de capsules molles contenant 40 mg de produit actif. Cette forme permet l'introduction progressive du traitement, par exemple en période pubertaire. Il faut souvent six à huit capsules/jour pour finir par obtenir la parfaite virilisation. La médication est à prendre en deux ou trois prises quotidiennes, au moment du repas pour en favoriser l'absorption.

Le traitement peut aussi être donné **en gel** (Androgel®) ou en patch (Testopatch®, Intrasa®). Les médications ne sont pas remboursées, sauf en cas de contre-indication à la voie intramusculaire.

L'undécanoate de testostérone peut aussi être donné par voie intramusculaire sous une forme retard (Nebido®, ampoules à 1 000 mg), ordinairement tous les 3 mois. L'espacement des injections est effectué en fonction de la situation clinique et du taux de testostérone que l'on vérifie avant l'injection suivante, à maintenir dans le tiers inférieur de la norme. La médication n'est pas remboursée.

Infertilité masculine

Elle est responsable de la moitié des infertilités du couple.
Le spermogramme est l'examen à réaliser en premier.

Azoospermie :

- soit excrétoire : obstruction des voies d'écoulement du sperme
- soit sécrétoire :
  - hypogonadisme hypogonadotrope
  - hypogonadisme primitivement testiculaire
  - aplasie isolée des cellules germinales (syndrome de Del Castillo)

Oligo-asthénospermie :

- varicocèle : à rechercher en position debout et après manœuvre de Valsalva
- cryptorchidie
- séquelles d'infection ourlienne, de radiothérapie, de chimiothérapie
- augmentation de la chaleur locale
- déficit isolé des tubes séminifères

Spermogramme normal :

- atteinte infectieuse, auto-immune ?
- troubles de la fécondance

Gynécomasties

On peut définir la gynécomastie comme la féminisation du sein masculin.

Schématiquement, la gynécomastie est physiologique à l'adolescence, constatée chez plus d'un garçon sur deux en période pubertaire. Chez le sujet âgé, elle est très souvent liée à des causes médicamenteuses. Mais à tout âge et notamment chez l'adulte, elle peut révéler différentes affections génétiques, hormonales, générales, mais tout particulièrement un cancer testiculaire. Il faut se méfier des gynécomasties récemment apparues et évolutives.

La gynécomastie traduit pratiquement toujours un déséquilibre œstro-androgénique : soit excès d'estrogènes, soit défaut d'androgènes, soit association des deux. (Le plus bel exemple de ce mécanisme contribuant au développement mammaire est la femme qui produit beaucoup d'estrogènes et peu d'androgènes.) Ailleurs, on peut incriminer des altérations de la réceptivité hormonale.

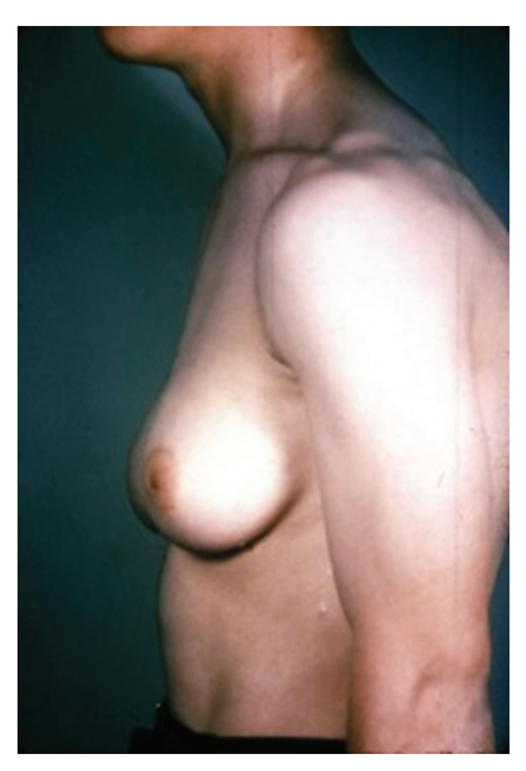


Figure 7.5 Gynécomastie au cours d'un syndrome de Reifenstein liée à une insensibilité partielle aux androgènes.

Clinique

La tuméfaction mammaire est parfois remarquée par le sujet lui-même ou l'entourage, ou à l'occasion d'un examen clinique. Elle peut aussi se révéler à l'occasion d'une impression de tension mammaire (mastodynie), de douleurs.

À la palpation, la gynécomastie se marque par la présence d'un parenchyme glandulaire rétro- et périmamelonnaire, homogène, assez ferme, que l'on distingue ordinairement assez bien de l'adiposité avoisinante. On en précise le diamètre mesuré en centimètres. On peut aussi quantifier la gynécomastie en différents degrés :

- stade 1 : léger soulèvement mamelonnaire;
- stade 2 : intermédiaire;
- stade 3 : sein féminin (figure 7.5).

La gynécomastie est ordinairement bilatérale, parfois asymétrique, voire strictement unilatérale, ce qui ne dispense pas de l'enquête étiologique. On précise l'évolutivité que traduit souvent aussi le caractère sensible ou douloureux. On recherche un éventuel écoulement lacté.

On complète l'enquête clinique par l'examen des bourses. On vérifie l'état des caractères sexuels secondaires et tertiaires, du foie. On recherche d'éventuels signes d'atteinte abdominale, thoracique, de dysthyroïdie.

Diagnostic différentiel

La gynécomastie est à distinguer :

- du cancer mammaire : plus ferme, irrégulier, en principe unilatéral. En cas de doute, la mammographie, l'échographie et éventuellement la ponction pour étude cytologique se justifient;
- de l'adipomastie : molle, dépressible, ordinairement associée à une adiposité plus diffuse.
  Les situations d'adipogynécomastie ne sont pas rares.

Évaluations complémentaires

Les mesures des taux de testostérone et d'estradiol plasmatiques apparaissent nécessaires dès qu'un doute sur l'orientation diagnostique existe. Elles sont complétées par la détermination des gonadostimulines, de prolactine, d'HCG.

L'échographie testiculaire, la radiographie thoracique, l'échographie abdominale complètent habituellement l'évaluation biologique.

Évaluation paraclinique des gynécomasties

- Testostérone
- Estradiol
- HCG
- Éventuellement : FSH ou LH, prolactine, TSH, échographie testiculaire

Étiologies

Gynécomastie péripubertaire

Elle s'explique par la production déjà conséquente d'estrogènes, imparfaitement antagonisée par celle de la testostérone. Un minimum d'enquête est ordinairement nécessaire : examen des bourses pour vérifier l'absence de tumeur intrascrotale. Se souvenir aussi qu'à cet âge se révèle parfois un hypogonadisme, notamment par syndrome de Klinefelter.

Apparue vers l'âge de 13 ou 14 ans, la gynécomastie péripubertaire est souvent méconnue. Mais elle est parfois péniblement perçue, responsable de tensions douloureuses ou psychologiquement mal vécues, conduisant à refuser le déshabillage à la plage, la fréquentation des piscines… Elle régresse spontanément neuf fois sur dix.

Devant une gynécomastie constatée chez un adulte, il faut s'enquérir de son éventuelle apparition en période pubertaire et de sa quiescence, ce qui plaide en faveur de sa nature séquellaire.

La gynécomastie est aussi physiologique en période néonatale, attribuée à l'aromatisation placentaire des androgènes (DHA). Elle est parfois associée à la galactorrhée («lait de sorcière») et spontanément réversible.

Médicaments et toxiques

Ils constituent une cause parfois évidente, notamment chez les sujets âgés :

- traitement antiandrogénique ou estrogénique d'un cancer de la prostate, ou institution d'un traitement androgénique, notamment aromatisable en estrogènes;
- spironolactone (Aldactone®) : elle bloque l'activité de l'aldostérone, mais aussi de la testostérone. Cet effet est moins prononcé pour le chlorhydrate d'amiloride (Modamide®). Il est pratiquement inexistant pour l'éplérénone (Inspra®);

Encadré 7.3 Causes médicamenteuses de gynécomastie

- Estrogènes : diethylstilbestrol (Distilbène®)
- Androgènes (du fait de leur possible aromatisation)
- HCG : gonadotrophines chorioniques
- Antiandrogènes :
  - acétate de cyprotérone (Androcur®)
  - flutamide (Eulexine®)
  - finasteride (Chibro-Proscar®, Propecia®)
- Anti-aldostérone :
  - spironolactone (Aldactone®)
  - chlorhydrate d'amiloride (Modamide®)
  - très rarement éplérénone (Inspra®)
- Anti-ulcéreux :
  - cimétidine (Tagamet®)
  - ramitidine (Azantac®, Raniplex®)
- Antidopaminergiques :
  - sulpiride (Dogmatil®)
  - halopéridol (Largactyl®)
- Antisurrénaliens :
  - Op′DDD (Mitotane®, Lysodren®)
  - kétoconazole (Nizoral®)
- Antimitotiques
- Digitaliques
- Cannabis

- autres médications (encadré 7.3) : digitaliques, amiodarone, cimétidine, isoniazide, corticoïdes, amphétamines, psychotropes (déterminant un hypogonadisme)… ;
- on peut en rapprocher les drogues : marijuana.

Tumeurs testiculaires

Les tumeurs féminisantes constituent la situation qu'il ne faut pas méconnaître. Elles s'observent à tout âge, mais principalement entre 15 et 35 ans. Elles sont principalement mais non exclusivement d'origine testiculaire :

- choriocarcinome testiculaire. Il est producteur d'HCG qui stimule la production hormonale testiculaire, et préférentiellement celle d'estradiol. Il survient volontiers chez l'enfant responsable d'une pseudo-puberté précoce, ou chez l'adulte jeune. La tumeur testiculaire est parfois peu apparente. Le choriocarcinome est hautement malin, responsable de métastases, notamment ganglionnaires. Il est de pronostic redoutable ;
- séminome. Il est plus rarement en cause, producteur d'HCG dans seulement 20 % des cas. La tumeur testiculaire est alors habituellement palpable. Il est plus accessible à la thérapeutique ;
- leydigiome. Les tumeurs développées aux dépens des cellules de Leydig sont productrices d'estradiol, expliquent l'inhibition des taux de gonadostimulines et de testostérone. Typiquement le leydigiome détermine une hypertrophie du testicule, siège de la tumeur, et une hypotrophie controlatérale. La tumeur est souvent de très petite taille, mal repérée par l'examen clinique, surtout lorsqu'elle est centrale, mise en évidence par l'échographie (figure 7.6) ;

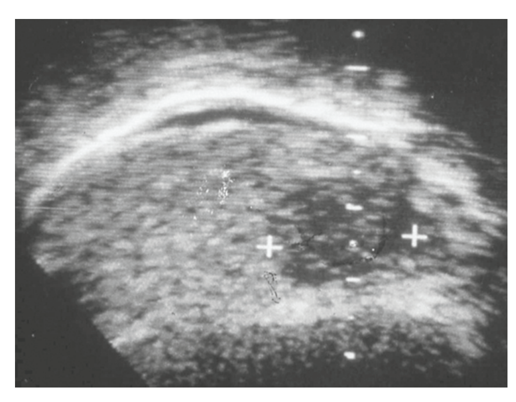


Figure 7.6 Aspect échographique de leydigiome : image arrondie, hypo-échogène. *Source : Kuhn, EMC, Elsevier.*

- la tumeur à cellules de Sertoli est très rare, explicable par la production sertolienne des estrogènes.

Autres tumeurs

- Tumeur féminisante de la surrénale. Elle est ordinairement maligne : corticosurrénalome malin stéroïdosécrétant.
- Tumeurs bronchique, thymique, pancréatique… productrices d'HCG.

Autres endocrinopathies

- Hyperprolactinisme. Fondamentalement, la prolactine est une hormone lactogène et non mammogène. Cependant l'excès de prolactine réduit la production testiculaire de testostérone, ce qui contribue à la gynécomastie. La galactorrhée est possible mais rare.
- Hyperthyroïdie. Dans le sexe masculin, une gynécomastie est parfois révélatrice de la maladie Basedow.
- Hypogonadismes prototesticulaires (dysgénésies gonadiques) ou hypogonadotrophiniques.
- La gynécomastie est possible dans les situations d'hermaphrodisme (au sein de la gonade coexistent alors un composant ovarien et un composant testiculaire) et de pseudo-hermaphrodisme masculin.
- Syndrome d'insensibilité partielle aux androgènes (syndrome de Reifenstein).

Autres maladies générales

- Insuffisance hépatique (syndrome de Silvestrini et Corda) : la gynécomastie s'explique par le défaut de dégradation des estrogènes.
- Tuberculose.

Traitement

Traitement étiologique

Il faut privilégier le traitement étiologique chaque fois qu'il est possible : exérèse d'une tumeur notamment testiculaire, éviction de médications, correction des hypogonadismes…

Traitement symptomatique

Applications locales d'un androgène en gel : androstanolone (Andractim®), une noisette de 5 à 10 g de gel appliquée après la toilette par le sujet lui-même, sur le sein, en débordant largement la zone du parenchyme glandulaire. La médication est délivrée selon la procédure de médicament d'exception. Il faut savoir qu'elle interfère lors des contrôles antidopage.

Ce traitement est efficace sur les douleurs et l'évolutivité des gynécomasties récemment apparues. Il s'avère sans intérêt dans les gynécomasties anciennement constituées.

La radiothérapie locale n'est plus guère pratiquée.

L'exérèse chirurgicale est idéalement pratiquée par une incision péri-aérolaire. Elle est particulièrement utile pour les gynécomasties invalidantes, rebelles, psychologiquement mal vécues.

Ambiguïtés sexuelles

C'est une situation d'approche délicate, très éprouvante à la naissance pour les familles, et ultérieurement source de difficultés importantes pour les individus qui en sont affectés.

On parle d'ambiguïté sexuelle lorsqu'existe une différence entre le sexe génétique (masculin ou féminin) et l'apparence phénotypique de l'appareil génital.

Hermaphrodisme vrai

L'hermaphrodisme vrai est exceptionnel. Les gonades comportent deux composants masculin et féminin : soit testicule d'un côté, ovaire de l'autre, soit mélange d'ovaire et de testicule (ovotestis).

Le phénotype est ordinairement féminin. Les chromosomes sexuels sont soit XX, soit XY, soit en mosaïcisme.

Pseudo-hermaphrodisme masculin

Par définition, l'individu est de sexe masculin : son caryotype est 46,XY ; le sujet est pourvu de testicules. En revanche, l'apparence phénotypique est ambiguë, avec défaut de masculinisation de l'appareil génital.

Testicule féminisant (ou mieux non virilisant, ou syndrome de Morris)

La situation est liée à un état de résistance complète aux androgènes. L'apparence clinique est harmonieusement féminine depuis la naissance et à l'âge adulte. La maladie ne se révèle qu'au-delà de la puberté : aménorrhée primaire, vagin court et borgne, guère de pilosité pubienne et axillaire, parfois présence de testicule dans la grande lèvre ou à l'anneau inguinal.

L'annonce du diagnostic – si elle est décidée – est à manier avec une extrême prudence. L'exérèse de la gonade est à réaliser et la féminisation continue à être assurée par une estrogénothérapie substitutive.

Syndrome de Reifenstein

Il correspond à une insensibilité incomplète aux androgènes. Le morphotype est franchement masculin. Les testicules sont en place ou en position inguinale. La verge est normalement développée, mais avec hypospadias d'autant plus invalidant qu'il est proximal, proche de la racine de la verge. En période pubertaire, une gynécomastie d'un volume conséquent se constitue (figure 7.5). La pilosité est médiocrement fournie. L'affection peut se transmettre sur un mode génétique.

Hommes à utérus

La masculinisation est complète, avec une pilosité bien fournie, pas de gynécomastie, une verge bien développée, des testicules normaux ou en position ectopique. Mais dans le pelvis existent un utérus et des trompes. La situation s'explique par un défaut de facteur anti-müllerien qui normalement, en présence du testicule fœtal, assure la régression de ces organes.

Déficit en 5α-réductase

Il est rare, sauf dans certaines localités, à transmission autosomique récessive. Le phénotype est féminin à la naissance. Mais à la puberté se produit une masculinisation avec virilisation sans gynécomastie.

Le rapport testostérone/DHT est très élevé, comme le taux de LH. Le défaut de DHT *in utero* n'avait pas permis la masculinisation du fœtus. En revanche, en période pubertaire, l'augmentation de la production de testostérone et la maturation du système enzymatique autorisent l'apparition de la virilisation.

Pseudo-hermaphrodismes féminins

Le caryotype est féminin (45,XX). Les gonades sont des ovaires. Les sujets sont porteurs d'un utérus et possèdent toujours une cavité vaginale.

La virilisation de l'appareil génital féminin s'explique soit par :

- l'apport chez la mère d'androgènes ou de progestatifs androgéniques ;
- une hyperandrogénie maternelle : cancer de l'ovaire, cancer de la surrénale ;
- un bloc enzymatique constitué chez l'enfant : bloc de la 21-hydroxylase le plus souvent, déficit en 11-β-hydroxylase, défaut de 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase.

L'intensité des signes est de degré divers, appréciée par l'examen clinique et déterminée en cinq types par Prader (figure 7.7). Les types 3 et 4 sont les plus fréquents.

Il est très important à la naissance de reconnaître le sexe féminin de l'individu et d'assurer chirurgicalement la correction de l'ambiguïté.

Pour lever toute équivoque, les particularités du comportement sexuel – homosexualité, transsexualisme – n'ont aucun support hormonal ou génétique.

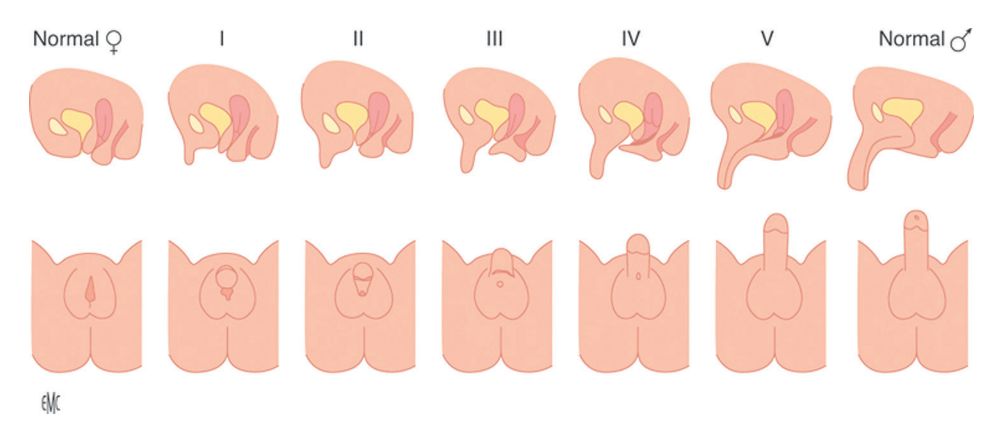


Figure 7.7 Stades de Prader. Ils marquent l'intensité le degré de différenciation du développement de l'appareil génital. *Source : Samara-Boustani, EMC, Elsevier.*

Bibliographie

Hypogonadismes masculins

Young J. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux et syndrome de Kallmann chez l'homme : diagnostic et prise en charge. Press Med, 2014.

Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O, et al. Syndrome de Klinefelter. EMC, Endocrinologie-Nutrition. Elsevier Masson ; 2001 [10-032-E-20].

Gynécomasties

Kuhn JM, Godouet-Getti B. Tumeurs testiculaires à expression endocrine. In : Endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd chir (Elsevier, Paris) ; 10-032-G-10. 2008.

Menon S, Kuhn JM. Gynécomastie. In : Endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd chir (Elsevier, Paris) ; 10-034-G-10. 2009. Ambiguïtes sexuelles.

Kuttenn F, d'Acremont MF, Mowszowicz I. Anomalies de la différenciation sexuelle. In : Endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd chir (Elsevier, Paris) ; 10-033-A-10. 2003.

Ambiguïtés sexuelles

Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G, et al. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC, Endocrinologie-Nutrition. Elsevier Masson ; 2009 [10-015-B-20].

Chapitre 8

Pancréas endocrine

PLAN DU CHAPITRE

Le pancréas est une glande mixte : exocrine productrice d'enzymes intervenant dans la digestion (c'est le seul organe producteur de lipase), endocrine à l'origine de sécrétions hormonales multiples. La majorité des hormones pancréatiques sont élaborées par les îlots de Langerhans et interviennent particulièrement dans la glycorégulation : insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique. D'autres hormones sont produites par des cellules pluripotentes annexées aux canalicules pancréatique.

Bases anatomiques et fonctionnelles

Pancréas endocrine

D'origine entoblastique, le pancréas apparaît vers le 19e jour de l'embryogenèse. À partir du duodénum primitif se constituent d'une part une ébauche pancréatique dorsale, d'autre part une ébauche pancréatique commune avec l'ébauche hépatique et vésiculaire. Secondairement, la migration de l'ébauche pancréatique ventrale permettra sa fusion avec l'ébauche dorsale.

Initialement, le tissu pancréatique est formé de cordons cellulaires pleins décrits à Lille par Édouard Laguesse. Ceux-ci se creusent en canaux pancréatiques qui donneront naissance aux acini pancréatiques et à des îlots qui n'ont pas de connexion avec les canalicules, mais seulement avec les vaisseaux sanguins. Laguesse a été le premier à suggérer leur qualification d'**endocrine**, déversant leur produit de sécrétion directement dans la circulation sanguine et de ce fait dans le milieu intérieur. Il établit aussi leur intervention dans la glycorégulation. La sécrétion d'insuline est effectuée dès le 5e mois de la vie fœtale.

Anatomiquement, le pancréas est rétropéritonéal, profondément enchâssé dans l'abdomen, situé en avant des gros vaisseaux prévertébraux et du rein gauche. Son poids est de 70 à 80 g, sa longueur est d'une quinzaine de centimètres, sa hauteur est de 6 à 7 cm, son épaisseur de 2 à 3 cm. La tête s'inscrit dans le cadre duodénal, en avant du cholédoque. Le corps et la queue du pancréas se dirigent vers le hile de la rate.

Histologiquement, les îlots de Langerhans sont constitués d'amas cellulaires de 0,1 à 0,3 mm de diamètre. Ils sont richement vascularisés et innervés par des branches du nerf vague. Au nombre de 1 à 10 millions, ils ne représentent que 1 % du poids du pancréas. Les cellules des îlots apparaissent toutes identiques. En réalité, les études en coloration, en microscopie électronique et surtout en immunohistochimie, ont précisé que les îlots sont composés de divers types cellulaires et possèdent une organisation fonctionnelle très particulière (figure 8.1) :

- les cellules à insuline (cellules B) sont les plus nombreuses. Elles ont une situation centrale ;
- les cellules à glucagon (cellules A) sont plus volumineuses, constituent environ un tiers des cellules de l'îlot. Elles sont présentes plutôt en périphérie, mais aussi à l'intérieur, le long des axes vasculaires ;
- les cellules à somatostatine (cellules D) les moins nombreuses ont une disposition analogue et contractent des

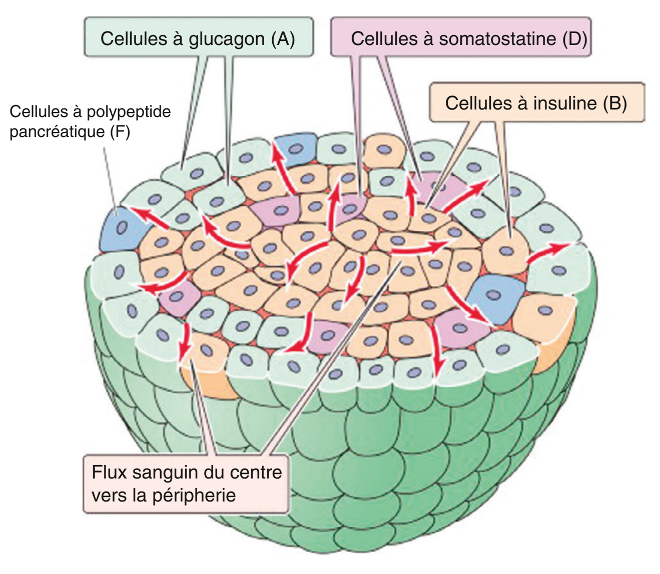


Figure 8.1 Îlots de Langerhans. *Source : D'après Barrett, Medical Physiology, Saunders, 2012.*

connexions à la fois avec les cellules à insuline et les cellules à glucagon ;
- les cellules à polypeptide pancréatique (cellules F) sont rares, plutôt périphériques et disposent de rares granulations de petites dimensions.

Annexées aux canalicules pancréatiques, il existe d'autres cellules dites neuroendocrines capables de produire et de libérer différents peptides : gastrine, sérotonine, calcitonine, CGRP (*calcitonin gene related peptide)*, neurotensine, substance P, VIP *(vasoactive intestinal peptide)*, bombésine, cholécystokinine, ACTH, GHRH, TRH et aussi PP.

Hormones pancréatiques

Insuline

Elle est synthétisée au niveau des cellules B à partir d'un précurseur la prépro-insuline, clivée en pro-insuline, constituée de deux chaînes A et B réunies entre elles par deux ponts disulfures. Ces deux chaînes sont réunies par un peptide de connexion d'une trentaine d'amino-acides. Après clivage, celui-ci correspondra au peptide C dont la sécrétion dans l'effluent pancréatique est équimolaire à celle de l'insuline.

Pro-insuline, insuline et peptide C circulent pratiquement sous forme libre dans le plasma. Environ la moitié de l'insuline est dégradée par le foie dès le premier passage hépatique : rupture des ponts disulfures et dégradation peptidique par une insulinase. Secondairement, l'insuline est captée par le muscle, dégradée par le rein. Sa demie-vie est brève (5 minutes).

Le peptide C est métabolisé seulement par le rein, si bien que sa demi-vie est plus longue (10 à 12 minutes). De ce fait, le peptide C constitue un meilleur reflet de l'insulinosécrétion que l'insuline elle-même. La pro-insuline a une longue demi-vie et sa dégradation ne conduit à aucune production extrahépatique d'insuline.

L'insuline se fixe à des récepteurs spécifiques (GLUT) dont le nombre et l'affinité dépendent du taux circulant de l'insuline *(down regulation)*. La fixation de l'insuline à ces récepteurs autorise la pénétration intracellulaire du glucose et des amino-acides. Cependant, la pénétration est libre au niveau du foie et du cerveau.

Fondamentalement, l'insuline réduit les concentrations sanguine de glucose, d'amino-acides et d'acides gras libres. Parallèlement, elle enrichit le contenu cellulaire en glycogène, protides et lipides. C'est pourquoi l'insuline constitue l'hormone anabolisante par excellence.

Au niveau du muscle et du tissu adipeux, l'insuline favorise la pénétration intracellulaire du glucose et la glycolyse. Dans le tissu adipeux, l'accroissement du captage des acides gras, l'augmentation de la disponibilité en glucose et de la glycolyse contribuent à l'enrichissement en triglycérides et à la lipogenèse. Au niveau du foie, la glycogenèse hépatique s'accroît à partir des précurseurs glucidiques (alanine, lactate, pyruvate, glycérol), tandis que la néoglycogenèse se réduit. L'insuline diminue le débit hépatique du glucose. L'insuline favorise aussi l'action de la lipoprotéine lipase, inhibe la lipolyse et la cétogenèse.

Parallèlement à la pénétration intracellulaire du glucose, l'insuline favorise l'entrée du potassium et du phosphore. À fortes doses, elle possède un léger effet de rétention hydrosodée.

Le glucose possède un effet insulino-sécréteur. Il majore l'augmentation du calcium cytosolique, se couple à la calmoduline, favorise la synthèse hormonale et la libération des granules de stockage. Les amino-acides glucoformateurs (fructose, mannose, ribose, mais pas galactose), les acides gras et les corps cétoniques sont insulino-sécréteurs. De même, le glucagon, le cortisol, la GH, la stimulation du nerf pneumogastrique majorent la production d'insuline. À l'inverse, la somatostatine inhibe l'insulino-sécrétion, tout comme les catécholamines (l'effet α insulino-inhibiteur prédomine sur l'effet β insulino-sécréteur).

Glucagon

Produit par les cellules A, à partir d'un précurseur (proglucagon), il est constitué d'une seule chaîne polypeptidique de 29 amino-acides.

Dans le sang circulant, le glucagon a une demi-vie proche de 5 minutes. Il existe une grande hétérogénéité des formes circulantes, ce qui rend son dosage délicat.

Le glucagon est métabolisé par le foie et par le rein.

Il se fixe sur des récepteurs spécifiques (absent au niveau du foie), stimule la production intracellulaire d'AMPc.

Il est hyperglycémiant car il stimule la glycogénolyse, la néoglycogenèse, à partir des amino-acides, des lactates, et le glycérol. De plus, c'est un lipolytique puissant par stimulation de la lipase hormono-sensible.

En dehors de son effet hyperglycémiant, le glucagon favorise, à dose pharmacologique, la sécrétion de GH et de catécholamines. Sur le myocarde, il possède un effet inotrope et chronotrope. Enfin, il a un léger effet hypocalcémiant.

La sécrétion du glucagon est augmentée par l'hypoglycémie, les amino-acides (surtout l'arginine), les catécholamines (effet β), le VIP, le GIP et la stimulation du pneumogastrique. La sécrétion est inhibée par l'insuline, les acides gras libres, la somatostatine.

Somatostatine

La somatostatine a été identifiée au niveau de l'hypothalamus comme un peptide inhibiteur de la production de GH. En réalité, sa production est largement distribuée dans le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et dans le pancréas endocrine (cellules D).

C'est un tétradécapeptide de demi-vie brève (proche de 2 minutes).

La somatostatine réduit la production de GH, de TSH. Mais elle freine aussi celle d'insuline, de glucagon, de polypeptide pancréatique. Elle réduit la production de gastrine, sécrétine, VIP, GIP, motiline, d'entéroglucagon, de sérotonine, et aussi sa propre production. Elle diminue les sécrétions digestives, la contraction vésiculaire.

Elle est utilisée en thérapeutique sous forme d'analogues retard : sandostatine (Sandostatine®) et lanréotide (Somatuline®), dirigés contre deux des cinq sous-types du récepteur, respectant relativement l'insulino-sécrétion, et de demi-vie prolongée. Le pasiréotide (Signifor R) possède un spectre plus large, actif contre quatre des cinq sous-types du récepteur, mais le moins bon respect de la fonction β-insulaire rend compte du risque d'hyperglycémie.

Le marquage de la sandostatine retard par l'indium constitue l'octréotide (OctreoScan®), utilisable pour les évaluations et les traitements radio-isotopiques.

Polypeptide pancréatique

Il est produit à la fois dans les îlots et les canalicules pancréatiques. Il est constitué de 36 amino-acides mais n'a pas d'action connue dans l'espèce humaine. Sa production est stimulée par l'hyperglycémie, et surtout par l'apport oral en protéines.

Tumeurs endocrines du pancréas

Les tumeurs endocrines du pancréas se développent soit aux dépens des cellules constitutives des îlots de Langerhans (insulinomes, glucagonomes, somatostatinomes, Ppomes), soit à partir des cellules neuroendocrines pluripotentes annexées aux canalicules pancréatiques (gastrinomes, vipomes…).

Elles constituent environ 1 % des tumeurs du pancréas. Environ 20 % d'entre elles sont non sécrétantes, découvertes par un procédé d'imagerie. Les autres ont une grande diversité d'expression fonctionnelle, liée à la nature de l'hyperproduction hormonale. Toutes ont une potentialité maligne dont l'affirmation est malaisée au stade de tumeur enclose, même si un certain nombre de critères et de marqueurs histopathologiques maintenant disponibles apparaissent précieux.

Insulinomes

Ce sont les tumeurs du pancréas endocrine les plus fréquentes. Leur incidence est estimée à un cas par million d'habitants et par an. Les insulinomes s'observent à tout âge, parfois même en période néonatale, alors liés à une nésidioblastose (prolifération diffuse des îlots). Chez l'adulte, l'insulinome est le plus souvent bénin et unique (80 % des cas), curable par la chirurgie. Mais les insulinomes peuvent être multiples (10 %) ou malins (10 %). La stratégie d'évaluation et de prise en charge thérapeutique de ces situations difficiles a fait l'objet de recommandations.

Quand évoquer un insulinome ?

En présence de signes dûment authentifiés d'**hypoglycémie spontanée liée à un hyperinsulinisme organique** (c'est-à-dire lésionnel et non fonctionnel). Typiquement :

- les malaises surviennent à jeun, ou à distance des repas, ou à l'effort ;
- les malaises ne sont pas capricieux, mais d'intensité progressive et finissent par conduire à une expression neuropsychique : accès de fatigue, hypersudation, palpitations, difficultés d'idéation, céphalées, précordialgies, diplopie transitoire, désorientation, crises convulsives ou déficitaires… ;
- il existe une impression de fringale et les troubles se corrigent après l'apport de sucre ou d'aliments ;
- il se constitue habituellement une prise de poids de plusieurs kilogrammes depuis l'instauration des malaises. Celle-ci est explicable par l'augmentation de l'apport alimentaire et l'effet anabolisant de l'insuline.
- en règle l'examen clinique est normal : pas d'évidence d'endocrinopathie, d'hépatopathie notamment.

L'hyperinsulinisme organique constitue la seule cause endocrinienne réellement responsable d'obésité.

Triade de Whipple

Elle est inconstante mais très suggestive d'hypoglycémie organique :

- malaises d'expression neuropsychique ;
- glycémie à jeun < 0,50 g/L ;
- correction des troubles avec l'apport oral en glucose.

L'hyperinsulinisme organique est à risque de déterminer à terme un **coma hypoglycémique** : typiquement agité, avec hypersudation, tachycardie. Spectaculairement, l'administration intraveineuse d'une ampoule de sérum glucosé hypertonique ou l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon permettent d'obtenir le réveil rapide du sujet. Elles doivent être suivies de la prise d'aliments pour prévenir la récidive du malaise. Avec le temps, la répétition des malaises d'hypoglycémie est à risque d'altérations cognitives, de séquelles neuromusculaires irréversibles.

Toutes ces caractéristiques distinguent en principe les rares hypoglycémies organiques des insulinomes, des autres causes beaucoup plus fréquentes et souvent banales d'hypoglycémie (encadré 8.1).

Comment prouver l'hypoglycémie organique ?

Seule la mise en évidence d'une valeur basse de la glycémie au moment d'un malaise constitue la preuve de sa nature hypoglycémique.

Il ne faut pas hésiter à remettre au sujet un matériel pour l'autodétermination glycémique au moment des malaises.

Secondairement, **la preuve de l'hyperinsulinisme organique vient de l'inadaptation des valeurs de l'insulinémie (normales ou accrues) à des valeurs basses de la glycémie**. Ceci peut s'observer :

- à jeun ;
- ou après une épreuve de restriction alimentaire (à prendre avec prudence à domicile) ;
- ou lors de l'épreuve de jeûne à l'occasion d'une hospitalisation durant 3 jours, avec surveillance continue du patient, du niveau glycémique et de l'insulinémie. La baisse de la glycémie est habituelle chez les sujets normaux, parfois impressionnante (jusqu'à 0,30 à 0,40 g/L dans le sexe féminin), mais elle est alors bien tolérée et coïncide avec un effondrement de l'insulinémie. La preuve de l'hyperinsulinisme organique est apportée par la survenue d'un malaise dont la nature hypoglycémique est attestée pas la mesure sur sang capillaire au doigt. On effectue alors immédiatement un prélèvement sanguin pour les mesures conjointes de glycémie, insulinémie et peptide C dont les valeurs sont

détectables, inappropriées en situation d'hypoglycémie. Parfois l'épreuve de jeûne doit être sensibilisée par l'effort. On peut aussi vérifier l'évolution de la cétonémie qui s'accroît lors du jeûne, mais est absente dans le cas d'un excès de production d'insuline. Fréquemment, l'absence d'hypoglycémiants oraux dosables est vérifiée.

Cette approche clinique et ces évaluations distinguent l'hypoglycémie organique par hyperinsulinisme des autres causes d'hypoglycémies (voir encadré 8.1). Celles-ci peuvent être fonctionnelles (réactionnelles à la sécrétion d'insuline, indépendamment de toute cause lésionnelle). Elles peuvent aussi relever de déchéances de la glande hépatique (altérant gravement sa fonction glycogénique), ou d'autres endocrinopathies (responsables d'un déficit d'hormones hyperglycémiantes), ou de volumineuses tumeurs thoraciques ou abdominales (consommatrices de glucose et responsables de la production néoplasique d'un facteur de croissance à activité hypoglycémiante). Enfin en toutes circonstances, il faut connaître les pièges que créent les hypoglycémies factices liées aux injections subreptices d'insuline ou la prise cachée d'hypoglycémiants oraux.

Encadré 8.1 Hypoglycémies ne relevant pas d'hyperinsulinisme organique

Hypoglycémies fonctionnelles

- Hérédité du diabète sucré et de la surcharge pondérale.
- Coïncidence possible de céphalées migraineuses, de spasmophilie.
- Consommation excessive de sucres et de sucreries.
- Malaises d'importance modérée, sans expression neuropsychique, ni coma.
- Évolution capricieuse.
- Épreuve d'hyperglycémie provoquée *per os* parfois démonstrative : montée excessive du glucose avec hyperinsulinisme, suivie d'une onde franche d'hypoglycémie où surviennent des malaises identiques à ceux rapportés par le patient.
- Épreuve de jeûne bien toléré avec disparition des malaises.
- Correction des troubles par adaptation de l'alimentation : évitant sucres et sucreries, privilégiant la consommation de sucres d'absorption lente, fractionnée en quatre à cinq repas quotidiens.
- Efficacité possible des atropiniques (qui freinent la sécrétion d'insuline), de β-bloquants non cardiosélectifs comme le propranolol : en réduisant l'effet β des catécholamines, ils atténuent le stress, la sécrétion d'insuline et l'expression des malaises.

Hypoglycémies organiques non liées à un hyperinsulinisme

- Déchéance hépatique extrême (hépatite aiguë fulminante, intoxication par l'amanite phalloïde).
- Endocrinopathies : hypopituitarisme, insuffisance surrénale.
- Tumeurs extrapancréatiques : volumineuses, consommatrices de glucose et productrices d'IGF-2. Sont en cause notamment des tumeurs mésenchymateuses thoraciques ou abdominales, parfois des tumeurs surrénales, des cancers primitifs ou secondaires du foie.

Hypoglycémies factices par prise subreptice d'hypoglycémiants

- Injection d'insuline : glycémie basse, insulinémie élevée, peptide C élevé.
- Prise de sulfamides ou de glinides : glycémie basse, insulinémie élevée, peptide C élevé, détection de sulfamides ou de glinides dans les urines ou le sang circulant.

Comment mettre en évidence la lésion pancréatique ?

Cette étape ne doit s'envisager qu'en cas d'hypoglycémies identifiées authentiquement rapportées à un excès primitif de la production d'insuline.

L'insulinome peut être recherché et caractérisé par l'exploration tomodensitométrique ou en IRM du pancréas, l'écho-endoscopie duodénopancréatique (figure 8.2), la scintigraphie à l'OctreoScan®, l'artériographie cœliomésentérique. Ces examens ont des performances complémentaires (tableau 8.1). Le cathétérisme portal, avec dosages étagés et stimulations par le calcium, est un examen très délicat, à mettre en œuvre seulement en cas d'échec de toutes les méthodes, ou dans l'évaluation des lésions plurifocales, notamment au cours des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. La preuve de la topographie n'est apportée que par l'intervention, confiée à un chirurgien hautement spécialisé, parfois aidé par l'échographie peropératoire.

Comment envisager la prise en charge thérapeutique ?

Il importe d'abord de tester la sensibilité du patient à une thérapeutique médicale. Cette attitude améliore le confort préopératoire. Elle nuance certaines indications opératoires. Elle viserait aussi à décider d'une ampleur chirurgicale importante, voire à l'extrême de la pancréatectomie totale, si d'aventure les hypoglycémies par hyperinsulinisme ne s'avéraient sensibles à aucune médication et seraient chirurgicalement non curables (mieux vaut être diabétique qu'hypoglycémique).

Le traitement de choix est un sulfamide hyperglycémiant : diazoxide (Proglicem®), présenté en gélules de 25 et 100 mg, ordinairement prescrit à posologie progressive de 75 à 600 mg/j en trois prises. La médication est efficace dans plus de deux tiers des cas. Elle peut favoriser la rétention hydrosodée (ce qui justifie alors un traitement thiazidique), un hirsutisme. En cas d'échec, on peut envisager le traitement par analogue retard de la somatostatine (en sachant que les récepteurs à la somatostatine sont présents seulement dans un peu plus de la moitié des cas d'insulinome). Les calcium-bloqueurs à fortes doses (Isoptine® 4 cp/j) et les corticoïdes ont pu être aussi utilisés.

La chirurgie consiste en l'énucléation sélective de l'adénome (celle-ci est grevée d'un certain nombre de récidives locales), parfois la résection segmentaire (notamment par pancréatectomie caudale voire corporéo-caudale). En cas d'insulinome malin, la chirurgie plus large associe un curage lymphatique. Les métastases hépatiques peuvent conduire à une hépatectomie réglée, voire à une greffe hépatique. En cas d'irrésécabilité ou de non-guérison, la chimioembolisation ou la chimiothérapie antimitotique (streptozotocine) sont à discuter.

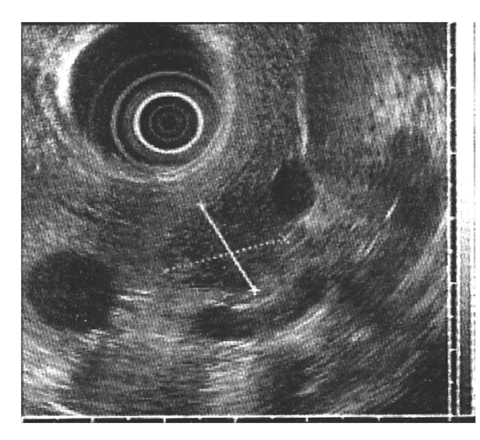


Figure 8.2 **Image écho-endoscopique d'un insulinome localisé de petite dimension.**

Glucagonome

Il est rare, constitue moins de 5 % des tumeurs du pancréas. Il est traditionnellement malin dans 70 % des cas, observé plutôt chez des gens âgés. Mais ces caractéristiques sont moins évidentes, on connaît la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, où le glucagonome apparaît non exceptionnel, souvent multiple et récidivant, s'intégrant dans le cadre de syndrome pluri-endocrinien.

Tableau 8.1 **Performances de l'imagerie dans les insulinomes d'après le consensus de la SFE.**

Examen	Sensibilité (en %)
Scanner	50–72
IRM	60–65
Angiographie	36–91
Écho-endoscopie	83–93
Scintigraphie à l'octréotide	60
Prélèvements veineux portaux avec stimulation calcique intra-artérielle	67–100
Échographie peropératoire	86–100

Nésidioblastose

La nésidioblastose du pancréas est surtout une maladie du petit enfant, responsable de redoutables hypoglycémies avec hyperinsulinisme. Lorsque cette maladie est secondaire à une mutation du gène *KCNJ11*, elle fait partie du groupe des canalopathies.

La nésidioblastose est une cause extrêmement rare ou douteuse d'hypoglycémie hyperinsulinique de l'adulte.

Histologiquement, la nésidioblastose est constituée d'une hyperplasie diffuse d'îlots hypertrophiques. Elle est à différencier des insulinomes multiples, notamment au cours des néoplasies endocriniennes multiples de type 1.

La nésidioblastose peut bénéficier de la pancréatectomie partielle réséquant plus de 75 % du pancréas, et des thérapeutiques médicales (diazoxide, analogues).

Au moins dans la forme traditionnelle, le glucagonome est responsable d'un triple syndrome :

- diabète sucré, en principe non insulinoprive (car le glucagon est insulino-sécréteur), Malgré tout le recours à l'insulinothérapie est nécessaire dans un tiers des cas ;
- lésions cutanéo-muqueuses : érythème nécrolytique et migrateur (figure 8.3), constitué de lésions maculopapuleuses et bulleuses ulcérantes, évoluant par poussées régressives, laissant persister des cicatrices pigmentées. Il est isolé ou s'accompagne de chéilite, stomatite et glossite invalidantes. Le mécanisme de ces lésions est mal précisé, imparfaitement expliqué par des carences notamment en zinc ;
- altération sévère de l'état général (attribué à l'effet lipolytique du glucagon), susceptible de conduire à une véritable cachexie.

La tendance aux thromboses, aux infections, aux douleurs abdominales et à la diarrhée a aussi été soulignée.

Biologiquement, une hypoprotidémie, une hypoaminoacidémie, une hypocholestérolémie, une carence martiale avec anémie sont constatées parallèlement au diabète sucré.

La preuve de la maladie est apportée par la mise en évidence d'une hyperglucagonémie, souvent très élevée (typiquement plus de cinq fois la valeur normale). L'hétérogénéité du glucagon circulant rend compte de possibles interférences avec des formes de poids moléculaire différents. L'hyperglucagonémie est non freinable par le sérum glucosé, stimulable par l'arginine et parfaitement freinée par la somatostatine. L'absence de spécificité de l'hyperglucagonémie est à souligner puisqu'elle est également constatée dans le diabète sucré non équilibré, l'insuffisance rénale et hépatique, lors des stress (stéatose postopératoire, sepsis).

La mise en évidence de la lésion responsable du glucagonome est obtenue par la tomodensitométrie, l'écho-endoscopie et la scintigraphie à l'OctreoScan® (figure 8.4).

La chirurgie peut donner des résultats spectaculaires, parfois incomplets. Les analogues retard de la somatostatine (sandostatine, pasiréotide) peuvent réduire le syndrome sécrétoire sinon l'évolution tumorale. La prise en charge des localisations hépatiques, d'autres métastases notamment par le Déticène® donne des résultats, parfois très prolongés.

Les formes actuellement mises en évidence au cours des NEM-1 n'ont pas nécessairement la même sévérité clinique et pronostique.

Somatostatinomes

Il est très rare. Il s'observe à tous les âges, plutôt vers la cinquantaine avec une prédominance féminine. Le somatostatinome est fréquemment malin mais d'évolution lente.

L'inhibition des productions β-langerhansiennes, des productions digestives et de la contraction vésiculaire explique la présentation clinique. Celle-ci combine typiquement :

- un diabète sucré en principe insulinopénique, en réalité souvent d'intensité modérée ;
- une diarrhée chronique ;
- une lithiase biliaire.



Figure 8.3 **Érythème nécrolytique et migrateur lié à un glugonome, chez un homme de 40 ans, diabétique en état général altéré.** Localisations au niveau des régions fessières et de l'avant-bras. *Source : Dr Do Cao, endocrinologue, CHU de Lille.*

Le taux de la somatostatine, dosé par quelques laboratoires spécialisés, est accru. Les sécrétions hormonales multiples associées ne sont pas rares, si bien que le somatostatinome constitue alors l'un des composants d'un autre syndrome pluri-hormonal (hypercorticisme, hypoglycémie, hypercholestérolémie).

La localisation tumorale répond au principe habituel de l'évaluation des tumeurs endocrines du pancréas. Il en est de même du traitement, en principe chirurgical. Il existe aussi des possibilités de traitement par les analogues retard de la somatostatine, parfois la chimiothérapie (streptozotocine, doxorubicine…).

Gastrinomes (Syndrome de Zollinger-Ellison)

La production tumorale de gastrine a été décrite en 1955 par Zollinger et Ellison. Elle a été considérée comme «*le cauchemar des gastro-entérologues, et plus encore des radiologues et des chirurgiens*» (C. Proye). Les tumeurs sont en effet très petites, plutôt duodénales que pancréatiques, mal repérables en préopératoire et même durant l'intervention, accessibles à la chirurgie, mais aussi à des thérapeutiques médicales. Les gastrinomes sont ordinairement localisés, mais peuvent connaître des extensions locales et générales dramatiques. Leur incidence est d'un ou deux cas par million d'habitants et par an.

Le syndrome de Zollinger-Ellison constitue l'expression clinique de la production excessive de gastrine. Typiquement, il détermine une maladie ulcéreuse sévère, extensive (du bulbe jusqu'au duodénum proximal), prolongée, à haut risque d'hémorragie et de perforation. L'hypersécrétion acide de l'estomac explique la coïncidence d'une diarrhée motrice.

En réalité, la maladie doit être évoquée devant toute récidive précoce d'ulcère, d'œsophagite peptique en absence de reflux. Certains gastrinomes se révèlent aussi sous forme de tumeur pancréatique ou fonctionnelle, s'accompagnant d'hypergastrinémie asymptomatique (on ne parle pas alors de syndrome de Zollinger-Ellison puisque le gastrinome n'a pas d'expression clinique).

L'hypergastrinémie coïncide avec un accroissement de la sécrétion acide de l'estomac. Ceci la distingue de l'hypergastrinémie associée aux gastrites atrophiques, notamment liées à la maladie de Biermer, et bien sûr de celles induites par les inhibiteurs de la pompe à protons.

En cas de doute, il apparaît que dans les gastrinomes, la sécrétion de gastrine est stimulable par la sécrétine : le test à la sécrétine est réalisé au moins 48 h après l'arrêt des IPP par perfusion de 2 U/kg de sécrétine dont les effets sont jugés sur le taux de gastrine.

La topographie de la lésion est à rechercher au sein du «triangle des gastrinomes» (figure 8.5) : la majorité d'entre eux se situent à la face interne du deuxième duodénum, en situation sous-muqueuse, parfois suspectés par l'endoscopiste, parfois repérés par la tomodensitométrie ou à la scintigraphie à l'OctreoScan®, notamment dans les formations étendues vers le pancréas. Les gastrinomes peuvent aussi primitivement siéger au sein de la tête du pancréas. En définitive, il existe aussi des gastrinomes se constituant au sein du corps et même de la queue du pancréas.

Les gastrinomes peuvent survenir dans le cadre de l'évaluation du NEM-1 ou à l'occasion de volumineuses tumeurs avec adénopathies et métastases.

Les conséquences de l'hypergastrinémie (ulcère, diarrhée) sont maintenant bien contrôlées par les inhibiteurs de la pompe à protons qu'il faut prendre à bonne dose et de façon prolongée. L'hyperproduction hormonale est aussi accessible aux analogues de la somatostatine. La résection chirurgicale est quand même ordinairement proposée pour toutes les tumeurs opérées et accessibles.

Autres tumeurs endocrines du pancréas

Vipome

Il est très rare. L'hypersécrétion de *vasoactive intestinal peptide* (VIP) est responsable du syndrome décrit en 1958 par Verner et Morrison, parfois désigné sous le nom de choléra pancréatique. Il est fait d'une diarrhée aqueuse abondante

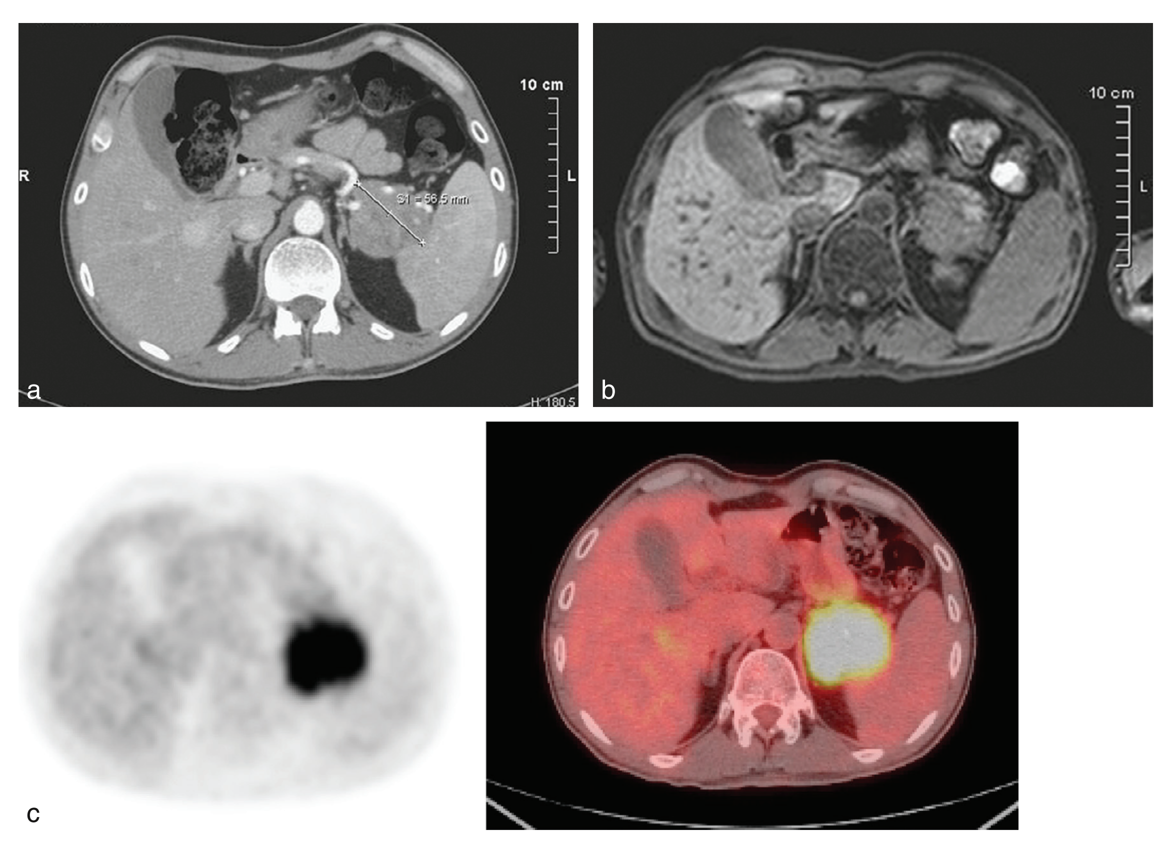


Figure 8.4 **Glucagonome.** Chez le patient atteint de glucagonome malin, visualisation de la tumeur pancréatique par la tomodensitométrie, l'IRM et la scintigraphie à l'OctreoScan®.

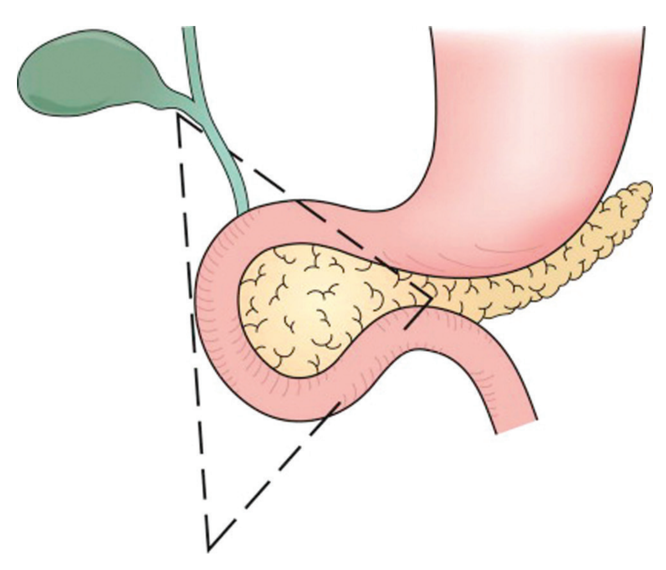


Figure 8.5 **Triangle du gastrinome.** Il constitue le siège largement préférentiel des tumeurs bénignes ou malignes, développées aux dépens des cellules productrices de gastrine. *Source : Bruce et al, Am J Sur, 1984.*

(de 1 à 10 L/j), responsable d'une déperdition électrolytique abondante, notamment en potassium; l'hypokaliémie est encore aggravée par l'hyperaldostéronisme secondaire lié à l'hypovolémie. Le vipome détermine aussi une vasodilatation, une relaxation des muscles lisses, un freinage de la sécrétion acide de l'estomac, une stimulation de la néoglucogenèse. Des crises de tétanie, une hyperglycémie, une insuffisance rénale fonctionnelle, un collapsus par déshydratation sont possibles.

Le VIP, dosé dans les laboratoires spécialisés, est accru, comme souvent aussi le polypeptide pancréatique, la neurotensine, certaines prostaglandines…

Morphologiquement, la tumeur pancréatique est souvent volumineuse, aisément repérable. Environ la moitié des vipomes sont malins. La chirurgie d'exérèse, les analogues de la somatostatine, et la chimiothérapie antimitotique sont à discuter.

Ppome ou Pipome

L'hypersécrétion de polypeptide pancréatique humain est cliniquement latente. Elle est isolée ou associée à une autre hypersécrétion tumorale. Elle peut ainsi constituer un marqueur précieux de surveillance de certaines tumeurs endocrines pancréatiques.

Carcinoïde pancréatique

Il représente moins de 1 % des tumeurs carcinoïdes. Il peut aussi constituer la localisation métastatique d'un carcinoïde extrapancréatique.

Les carcinoïdes pancréatiques sont le plus souvent malins. Au stade de métastase hépatique coïncide habituellement un syndrome carcinoïde fait d'épisodes de flushs, avec un risque de valvulopathie tricuspide. Les dosages d'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), de chromogranine A en constituent alors les marqueurs diagnostiques et de surveillance. L'expression clinique de l'excès de production de sérotonine est atténuée par les analogues de la somatostatine.

Autres tumeurs sécrétantes

Des cancers du pancréas endocrine ont pu être découverts à l'occasion d'une production excessive extrathyroïdienne de calcitonine, de PTH-rP (avec hypercalcémie), d'ACTH (avec hypercorticisme), de GHRH (avec acromégalie), d'AVP (avec intoxication par l'eau), de cholécystokinine, de GIP…

Tumeurs non sécrétantes

Elles sont découvertes à l'occasion d'une imagerie abdominale. Elles constituent environ un tiers des tumeurs endocrines du pancréas. L'enquête clinique et hormonale n'évoque aucune hyperproduction. Les marqueurs des tumeurs exocrines (CA19-9) sont négatifs. Lorsque ces tumeurs non sécrétantes ont un volume suffisant (plus de 3 cm), la chirurgie d'exérèse se justifie particulièrement.

En conclusion, il est bon de souligner le caractère volontiers plurisécrétant des lésions endocrines du pancréas, ce que précise l'enquête clinique, la diversification des dosages hormonaux, les marquages immunohistochimiques des tumeurs biopsiées ou opérées.

Bon nombre d'entre elles s'intègrent dans le cadre du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1, plus rarement de la maladie de von Hippel-Lindau, du complexe de Carney (voir chapitre 11, *Tumeurs endocriniennes multiples*).

En l'absence de métastases ganglionnaires ou à distance, l'affirmation de la bénignité ou de la malignité des tumeurs du pancréas endocrine est souvent mal aisée. On souligne la grande valeur pronostique au niveau de la tumeur de la détermination duKi, marqueur quantitatif du nombre des cellules en division.

Bibliographie

Lecomte-Houcke M, Proye C. Histogenèse et anatomopathologie des tumeurs endocrines du pancréas : signification clinique des hyperplasies du pancréas endocrine. Hépatologie [7-107-A-10]. EMC. Elsevier Masson; 1995.

Lefebvre J, Proye C. Glucagonomes. Hépatologie [7-107-A-40]. EMC. Elsevier Masson; 1995.

Proye C, Dubost C. Endocrinologie chirurgicale. Paris : Medsi/Mc Graw-Hill Publishing Compagny; 1991.

Wémeau J.L, Proye C. Tumeurs endocrines du pancréas : problèmes communs de diagnostic et de traitement. Hépatologie [7-107-A-20]. EMC. Elsevier Masson; 1995.

Chapitre 9

Croissance et puberté normales et pathologiques

Jacques Weill, *endocrinologie pédiatre*

PLAN DU CHAPITRE

L'espèce humaine représente parmi les mammifères une de celles dont la phase de développement somatique jusqu'à l'acquisition de la taille adulte et de la capacité reproductive occupe la plus grande portion de la vie.

Croissance normale

Description

La taille doit être mesurée en position couchée avant l'âge de 2 ans. Ensuite, elle doit être évaluée à la toise, de préférence dans la même période de la journée s'il s'agit de comparaisons séquentielles. La croissance est ethniquement déterminée. C'est la raison pour laquelle des courbes de croissance nationales ont été élaborées. En France, sont encore utilisées celles de M. Sempé *et al.*, consignées dans le carnet de santé, qui résultent de mensurations séquentielles portant sur des sujets parisiens, commencées en 1953 et terminées en 1975. Elles sont complétées de tables qui indiquent dans les deux sexes et pour chaque mois d'âge la moyenne de la taille et son écart type. La répartition de la taille pour chaque mois y est gaussienne, si bien que les tailles normales sont comprises entre −2 et + 2 écarts types (déviations standard = DS).

Des tentatives pour réactualiser les courbes de croissance, du moins dans la jeune enfance, sont conduites actuellement, soit par mensuration effective d'enfants de départements français considérés comme représentatifs, sous l'égide du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Inserm) de Villejuif, soit en utilisant les courbes internationales de référence de l'OMS établies chez des enfants bénéficiant de conditions idéales de nutrition et de développement psychomoteur.

Des modèles de la courbe de croissance ont été élaborés, dont le modèle explicatif de Karlberg (1987) dit ICP *(infancy–childhood–puberty)*. Celui-ci considère que la croissance résulte de trois composantes, celles de la petite enfance : prolongeant celle de la phase fœtale, principalement régulée par la nutrition, celle de l'enfance, déterminée par l'hormone de croissance (GH) et enfin celle de la puberté, dépendant à la fois de la GH et des stéroïdes sexuels (figure 9.1).

La vitesse de croissance, indiquant la dynamique du processus, est également un paramètre important, à prendre en compte dans les cas pathologiques (figure 9.2).

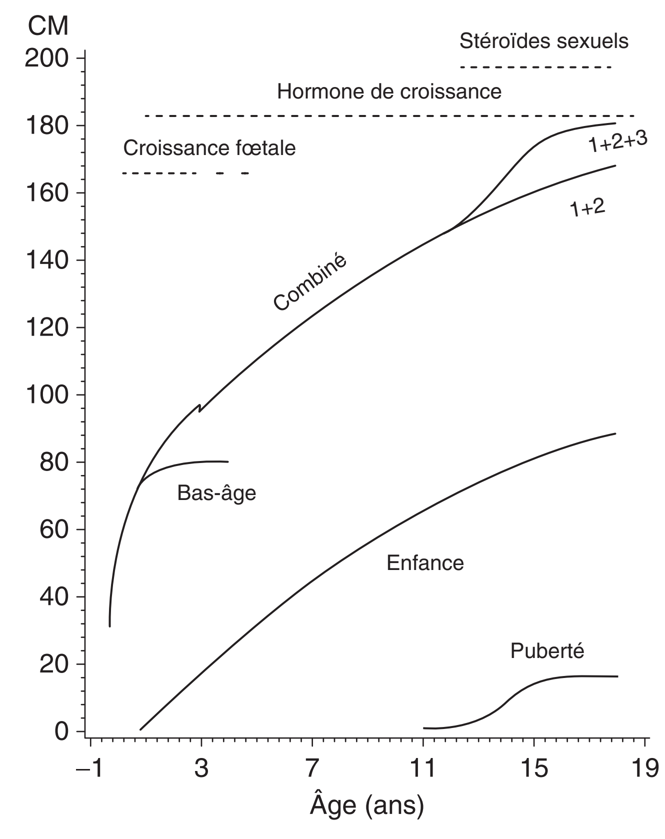


Figure 9.1 Modèle ICP de la croissance.

La plus grande précocité et la moindre amplitude de la poussée de croissance pubertaire chez les filles par rapport aux garçons expliquent la différence d'environ 10 cm de la taille finale entre les deux sexes (figure 9.3).

La croissance n'est pas homogène selon les segments corporels : la vitesse d'accroissement du segment supérieur, appréciée par la mesure de la taille assise, augmente au cours de la puberté, alors que celle du segment inférieur, calculé en soustrayant le segment supérieur de la taille totale, diminue.

La croissance est également appréciée qualitativement par la maturation osseuse au niveau du poignet et de la main gauches selon le nombre, dans les âges les plus jeunes puis selon l'expansion, le modelage et enfin les articulations des épiphyses, les osselets du carpe étant considérés comme tels. La fin de la croissance est marquée par la disparition des cartilages de croissance. L'âge osseux est évalué soit par comparaison globale avec un atlas (méthode de Greulich et Pyle, la plus utilisée), soit par un score qui accorde aux épiphyses un coefficient de pondération dépendant du nombre de leurs stades différenciés (méthodes Maturos de Sempé ou TW2 de Tanner et Whitehouse). Des tables ont été établies pour apprécier le potentiel de croissance en fonction de l'âge osseux (tables de Bayley et Pinneau pour la méthode de Greulich et Pyle) ; elles ne sont valables qu'en l'absence de pathologie de la croissance et l'avancement rapide de l'âge osseux par rapport à l'âge chronologique au cours de la puberté risque de conduire à une prédiction exagérément optimiste de la taille finale.

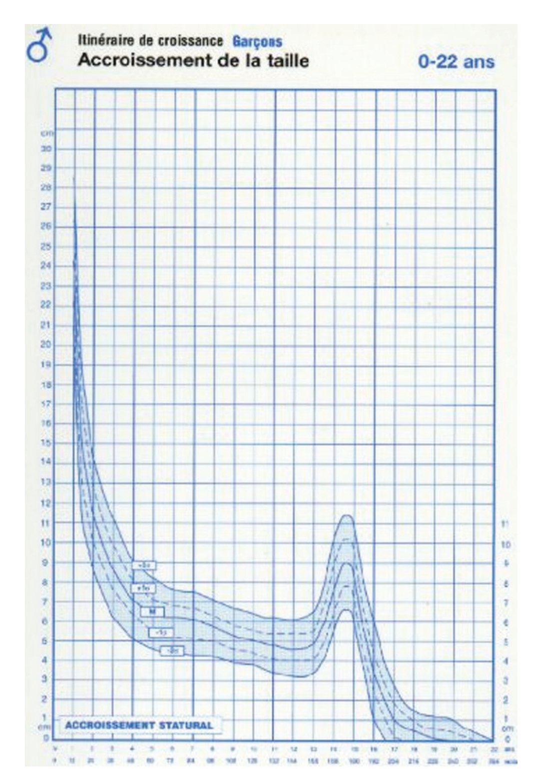


Figure 9.2 Vitesse de croissance selon l'âge chez le garçon.

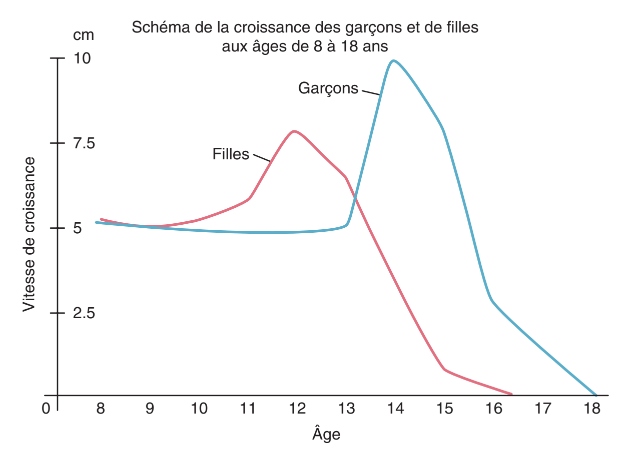


Figure 9.3 Courbes comparatives de la poussée de croissance pubertaire dans les deux sexes.

Déterminants

Croissance fœtale

Pendant la période fœtale, la croissance apparaît biphasique, avec une acmé plus précoce pour la longueur que pour le poids (figure 9.4).

La croissance fœtale dépend à la fois de facteurs maternels, placentaires et fœtaux.

Facteurs maternels

La nutrition maternelle constitue un facteur essentiel de la croissance fœtale. Lors des famines humaines, il faut une réduction d'environ un tiers des besoins caloriques théoriques maternels pour entraîner un retentissement sur la croissance fœtale du poids plus que de la taille. À l'inverse, l'obésité préexistante et surtout un gain exagéré de poids au 3e trimestre de la grossesse sont associés à une augmentation de la longueur et du poids des nouveau-nés. Outre le poids de la mère, d'autres facteurs de l'environnement influencent la croissance fœtale, sa taille, son ethnicité et la parité, qui vont pondérer l'appréciation de celle-ci.

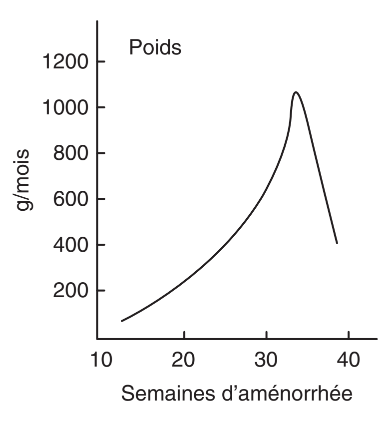
Facteurs placentaires

Le placenta a pour fonction majeure, quoique non exclusive, d'assurer le transfert des nutriments et des gaz. Ce transfert dépend de la circulation artérielle utéroplacentaire, de la surface d'échange, démultipliée par l'existence de villosités placentaires, et des capacités spécifiques d'échange liées à des molécules transporteuses spécifiques des types de nutriments. Par ailleurs, le placenta secrète de nombreuses hormones polypeptidiques, dont celles de la famille homologue somatotrope–lactotrope, l'hormone chorionique somatomammotropine, une variante de l'hormone de croissance, la prolactine placentaire, qui se déversent sur le versant maternel, influençant ainsi le métabolisme maternel : induction d'une insulino-résistance et augmentation directe de la lipolyse, ce qui favorise la circulation des nutriments, l'augmentation des facteurs insulino-mimétiques (IGF-1 et 2), et qui amplifient les capacités d'échange du placenta.

Facteurs fœtaux

Les facteurs de la croissance fœtale propres au fœtus sont d'ordre génétique et hormonal.

Au plan génétique, dans la population générale, l'héritabilité du poids et de la longueur à la naissance est faible, entre



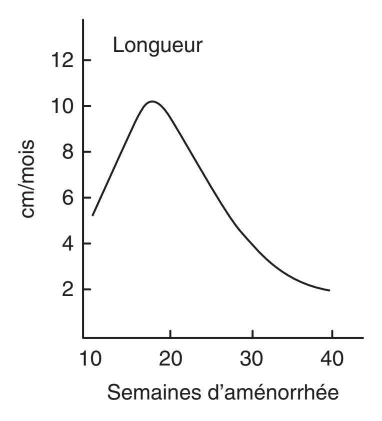


Figure 9.4 **Cinétique de l'accroissement fœtal en poids et en longueur.**

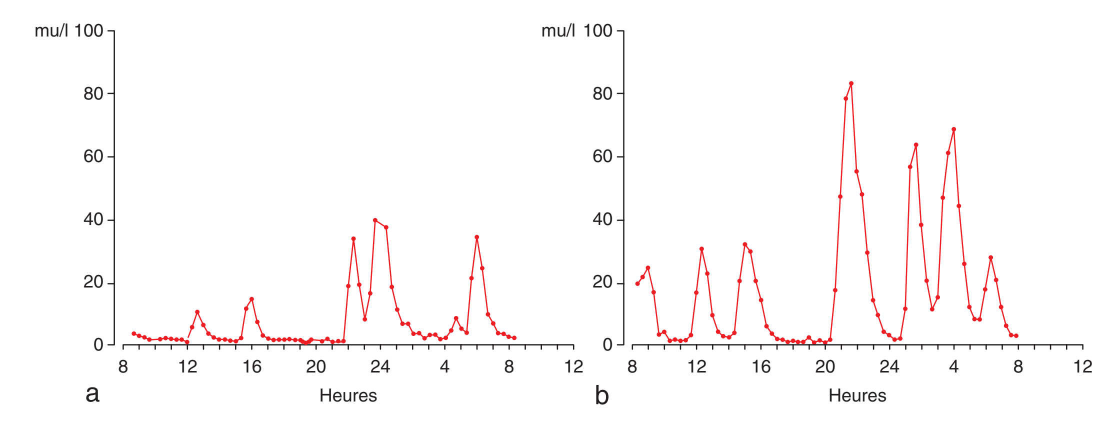


Figure 9.5 **Sécrétion d'hormone de croissance pendant le nycthémère : chez un enfant prépubère (a) et chez un enfant en cours de puberté (b).**

0,30 et 0,40. Les études d'association le long du génome identifient quelques gènes associés à la sécrétion ou à l'action de l'insuline (et donc au diabète de type 2) et à la taille adulte. Par contre, les modifications de méthylation de l'ADN (épigénétique) du placenta et du sang du cordon sont fortement liées au poids de naissance, portant sur le promoteur de divers gènes au niveau du sang du cordon et du placenta (facteur de croissance IGF-2, molécules commandant l'angiopoïèse, les mitoses, l'apoptose, l'adhésion cellulaire, la morphogenèse, la capacité de régénération des cellules β du pancréas, la signalisation de l'insuline et des facteurs de croissance, le métabolisme des lipides). Les anomalies monogéniques nous renseignent également sur les mécanismes génétiques et épigénétiques de la croissance fœtale, mais dans le cadre de l'hérédité mendélienne.

Au plan hormonal, les modèles expérimentaux et humains montrent que l'insuline et les facteurs de croissance IGF-1 et 2, ainsi que leur récepteur commun, IGF-1R, sont de puissants déterminants de la croissance fœtale.

Croissance post-natale

Facteurs génétiques

L'héritabilité de la taille adulte est une des plus fortes qui soit, de l'ordre de 0,9. Ce fait est reflété par la formule de Tanner qui définit la taille cible des enfants :

- taille adulte (cm) = (taille du père + taille de la mère + 13)/2 pour les garçons ;
- taille adulte (cm) = (taille du père + taille de la mère – 13)/2 pour les filles.

Cependant, l'écart type de ce paramètre est important, de 6,5 cm.

Les microdélétions des chromosomes sexuels ont permis de localiser un gène de la taille, *SHOX1* sur la région pseudo-autosomique du bras court des chromosomes X et Y. D'autres gènes, mal identifiés contribuent certainement au dimorphisme sexuel de la taille.

Les études d'association ont identifié de nombreux gènes impliqués dans la biologie cellulaire générale (mitoses, apoptose, oncogenèse, adhésion cellulaire, matrice extracellulaire), mais peu d'entre eux, répondant aux axes hormonaux classiques régulant la croissance et l'ensemble de ces gènes, expliquent la faible partie de la variance de la taille. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de profil de méthylation de l'ADN associé à la taille dans la population générale.

Facteurs environnementaux

Concernant l'apport énergétique et protidique, dans les pays développés il n'est guère que l'anorexie mentale qui retarde la croissance, au point de parfois réduire la taille finale. Les événements psychologiquement délétères, qu'ils soient actuels (nanisme psychosocial) ou passés (catastrophe naturelle, acte de terrorisme, etc.) sont susceptibles de retentir sur la croissance. Les enfants de classes sociales défavorisées ont une taille plus basse que celle de la population générale, sans qu'un facteur causal n'ait été clairement individualisé.

Facteurs hormonaux

L'hormone de croissance (GH) représente l'hormone la plus puissamment active sur la croissance staturale. Elle est sécrétée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse, sous la commande de deux hormones hypothalamiques antagonistes sécrétées alternativement qui lui parviennent par un système capillaire porte cheminant le long de la tige pituitaire, l'une activatrice, l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH), l'autre inhibitrice, la somatostatine. Il en résulte que la concentration plasmatique d'hormone de croissance apparaît pulsatile avec une prédominance nocturne, une irrégularité de l'amplitude des embols et des intervalles les séparant et des valeurs couramment indosables entre les embols sécrétoires (figure 9.5).

Il en résulte que pour caractériser la sécrétion d'hormone de croissance, il ne suffit pas d'un seul prélèvement, mais qu'il est nécessaire d'effectuer des prélèvements répétitifs, ce qui est une procédure lourde. Plus commodément, on recourt généralement à des épreuves pharmacologiques de stimulation.

La ghréline, d'origine gastrique, exerce une stimulation tonique sur la sécrétion de l'hormone, de même que la leptine, d'origine adipocytaire.

Cette sécrétion est également dépendante de paramètres physiologiques tels que la puberté, au cours de laquelle elle double à triple, et le degré de corpulence qui l'influence négativement.

L'hormone de croissance agit doublement sur le cartilage de croissance : directement, en engageant les précurseurs de ses cellules vers la voie de la différenciation, indirectement en générant le facteur de croissance IGF-1 au niveau du foie et au niveau du cartilage. IGF-1 est également influencé positivement par l'apport énergétique et protéique.

La concentration plasmatique d'IGF-1, basse pendant la petite enfance, augmente au cours de l'enfance et surtout à la puberté, au cours de laquelle son évolution est parallèle à celle de l'hormone de croissance.

La croissance linéaire est également sensible aux hormones thyroïdiennes.

Retards de croissance

Définition

La croissance est considérée comme anormale si la taille et/ou la vitesse de croissance sont inférieures à −2 écarts types. Sur une large population sans maladie générale, seulement 15 % environ des sujets de petite taille sont caractérisés par une étiologie pathologique.

Étiologies

Retard de croissance à début intra-utérin (RCIU)

Le RCIU est défini par une longueur et/ou un poids de naissance inférieur à −2 DS en fonction de l'âge gestationnel. Il est causé par un éventail très hétérogène de pathologies, qui peuvent être regroupées en deux classes, maternoplacentaires et fœtales primaires.

Les causes maternelles sont représentées par la petite taille, l'hypertension artérielle, la prééclampsie, le diabète de type 1 ancien, mais aussi les causes infectieuses chroniques (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus), les intoxications (alcool, tabac) et les anomalies placentaires (anomalies d'implantation, infarctus, hématome rétroplacentaire).

La plupart des causes dyschromosomiques, dysmorphiques et chondrodysplasiques des retards de croissance post-nataux s'accompagnent d'un RCIU.

Il est fréquent que l'étiologie n'en soit pas clairement définissable (RCIU idiopathique).

Le RCIU d'origine maternoplacentaire ou idiopathique se résout par une croissance de rattrapage dans 85 % des cas. S'il persiste, il est menacé d'un surcroît de morbidité et de mortalité à la maturité du fait du diabète de type 2 et d'affections cardiovasculaires, ce qui pose la question de la surveillance ultérieure.

Malnutrition, inflammation, anoxie, désordres hydroélectrolytiques

Le retard statural est guetté dans le cadre de maladies générales sévères (mucoviscidose, cardiopathies, etc.). Il peut cependant apparaître isolé dans les situations de restriction alimentaire, la maladie cœliaque, l'iléite de Crohn, les néphropathies glomérulaires et tubulaires, les désordres hydroélectrolytiques : hypoaldostéronisme, pseudohypoaldostéronisme, diabète insipide (tableau 9.1).

Dyschromosomies

Dysautosomies

Les anomalies des chromosomes autosomiques telles la trisomie 21 s'accompagnent d'une dysmorphie et le plus souvent d'un retard mental.

Syndrome de Turner

D'une prévalence de 1/2 500 naissances vivantes, le syndrome de Turner est caractérisé, chez des patientes de morphotype féminin, par une absence d'un chromosome X sur toutes les cellules lymphocytaires, ou une partie (mosaïcisme) d'entre elles, ou par une anomalie structurale de ce chromosome. La présence, dans environ 5 % des cas, de matériel génétique du chromosome Y impose la gonadectomie sous peine, dans environ un tiers des cas, d'un gonadoblastome. Le retard de croissance est dû à une délétion d'un des deux gènes *SHOX1* et est présent chez la moitié des patientes à l'âge de 5 ans et chez toutes à l'âge de 10 ans.

Il peut être reconnu en période prénatale par l'échographie (retard de croissance du fémur, augmentation de l'épaisseur de la nuque, cardiopathie) ou par un caryotype pratiqué incidemment, ou à la naissance devant un lymphœdème (syndrome de Bonnevie-Ullrich).

Même s'il peut s'accompagner de traits dysmorphiques (orientation antimongoloïde des fentes palpébrales, implantation basse des cheveux sur la nuque, anomalies auriculaires, subluxation postérieure du cubitus avec limitation des mouvements du poignet – déformation de Madelung), le caryotype ou l'hybridation *in situ* avec des sondes fluorescentes (FISH) du chromosome X sont systématiques dans l'investigation étiologique d'un retard statural chez la fille.

Outre la dysgénésie gonadique, qui conduit, quoique, inconstamment, à l'impubérisme et de manière générale à la stérilité, le syndrome de Turner s'accompagne de

Tableau 9.1 **Étiologie des retards staturaux de l'enfant.**

Maladie	Indices éventuels	Épreuves diagnostiques
Malnutrition		
Malnutrition	Indice de masse corporel < −2DS	Enquête alimentaire
Restriction alimentaire	Négation de la maigreur si anorexie nerveuse	
Maladie cœliaque	Diarrhée	Anticorps antitransglutaminase
Iléite de Crohn	Douleurs abdominales, *C-reactive proteine*	Échographie, anticorps antineutrophiles cytoplasmiques, anticorps *Antisaccharomyces cerivisiae*
Néphropathie		Créatinine, bicarbonates plasmatiques
Désordres hydroélectrolytiques		Ionogramme sanguin
Dyschromosomies		
Dysautosomies	Dysmorphie, retard intellectuel	Caryotype
Syndrome de Turner	Dysmorphie	Caryotype ou fluorescence *in situ* sur hybridation (FISH) du X
Syndromes dysmorphiques		
Syndrome de Silver-Russel	RCIU, dysmorphie Difficultés alimentaires précoces	Anomalies de méthylation des régions chromosomiques 7p11, 7q32 et 11p15
Syndrome de Noonan	Hérédité autosomique dominante Dysmorphie Cardiopathies Cryptorchidie	Mutations de gènes de signalisation de GH : *PTPN11* (++), *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*
Maladies osseuses constutionnelles		
Maladies osseuses constutionnelles	Petite taille familiale Brièveté des membres Absence d'anomalie du développement pubertaire	Radiographies de squelette Confirmation moléculaire
Hypochondroplasie	Radiographies de rachis lombaire	Mutation du récepteur *FGFR3*
Syndrome de Leri-Weill	Radiographies de poignet	Microdélétion de *SHOX1* (fluorescence *in situ* sur hybridation : FISH)
Rachitisme hypophosphatémique	Radiographies des métaphyses	Hypophosphorémie
Mucopolysaccharidose	Lymphocytes vacuolés	Analyse des mucopolysaccharides urinaires
Maladies endocriniennes		
Déficit en hormone de croissance		Épreuves de stimulation de l'hormone de croissance
Hypothyroïdie		TSH
Corticothérapie		Anamnèse
Syndrome de Cushing	Prise de poids	Cortisol libre urinaire de 24 h, cortisolémie à 0 h
Nanisme psychosocial		
Nanisme psychosocial	Contexte, troubles ingestifs et sphinctériens	Guérison après correction du contexte psychosocial
Retard de croissance idiopathique		
Retard de croissance idiopathique		Diagnostic d'élimination

nombreuses anomalies (tableau 9.2). La plus redoutable réside dans la dysplasie de l'aorte, source parfois en période pédiatrique, de dissection de ce vaisseau. Vu ce risque, la procréation assistée est interdite chez les patientes atteintes de malformation cardiaque, aussi minime soit-elle, comme la bicuspidie, sous peine de risque de mort subite.

Syndromes dysmorphiques

Les syndromes dysmorphiques sont par définition reconnaissables aux anomalies morphologiques. Deux d'entre eux se distinguent par leur prévalence : le syndrome de Silver-Russel et celui de Noonan (voir tableau 9.1). Le syndrome de Silver-Russel s'accompagne d'une dysmorphie comportant

Tableau 9.2 **Atteintes associées au retard statural dans le syndrome de Turner.**

Atteinte associée	Moyen diagnostique
Ovaires	Imagerie (échographie, IRM); dosage de FSH et de l'hormone anti-müllerienne (HAM)
Os	Radiographies (brachymétacarpie du 4e doigt, ouverture de l'angle carpien, enfoncement du plateau tibial interne, scoliose)
	Densitométrie* (déminéralisation osseuse, même après œstrogénothérapie substitutive)
Cœur et aorte	Bicuspidie, coarctation, dysplasie de l'aorte Mesure de la tension artérielle, échographie*, IRM*
Peau	Nævi multiples (ne dégénérant pas)
Système lymphatique	
Rein	Échographie
Audition	Audiogramme*
Foie	Dosage des transaminases*
Dysimmunité	Anticorps antithyroïdiens*, anticorps antitransglutaminase*
Insulino-résistance	Indice de masse corporelle (IMC)*, glycémie*, profil lipidique*
Troubles cognitifs	Troubles visuospatiaux, faiblesse en géométrie Tests spécifiques

* Examens à répéter.

un front apparemment large, dû en fait à une conservation du périmètre crânien par rapport à l'âge, un menton petit et triangulaire, une courbure (clinodactylie) de l'auriculaire et surtout une asymétrie de longueur des membres inférieurs. La taille finale risque d'être compromise par la survenue de la puberté surrénale (adrénarche) précoce par rapport au rattrapage statural, d'où la préconisation de protocoles reposant sur des inhibiteurs de l'aromatase (enzyme qui assure la synthèse des œstrogènes, responsables de la maturation du cartilage de croissance, à partir des androgènes).

La dysmorphie du syndrome de Noonan ressemble à celle du syndrome de Turner avec lequel il fut longtemps confondu : hypertélorisme, orientation antimongoloïde des fentes palpébrales, épicanthus, anomalies d'orientation des oreilles. Mais le caryotype est normal 46,XX. Dans les syndromes cliniquement mal individualisés, les puces d'hybridation génomique comparatives *(CGH arrays)* s'avèrent utiles pour rechercher des microdélétions chromosomiques.

Maladies osseuses constitutionnelles

De nombreuses maladies osseuses constitutionnelles (MOC) peuvent retentir sur la croissance. L'analyse des radiographies oriente le diagnostic. S'y distinguent l'hypochondroplasie et le syndrome de Leri-Weill. L'hypochondroplasie se caractérise par l'absence d'élargissement de la distance entre les apophyses vertébrales transversales au niveau lombaire (figure 9.6). Le

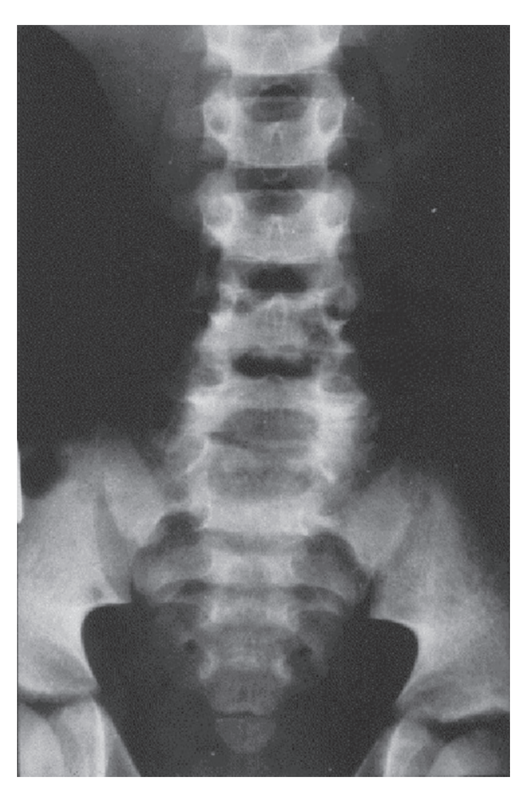


Figure 9.6 Radiographie de rachis dans un cas d'hypochondroplasie. Noter l'absence d'élargissement du rachis lombaire.

syndrome de Leri-Weill est dû à une microdélétion du gène *SHOX1* et partage de ce fait les anomalies osseuses avec le syndrome de Turner (figure 9.7). S'en rapprochent le rachitisme hypophosphatémique et les mucopolysaccharidoses modérées (syndrome de Hunter de type 2; voir tableau 9.1).

Causes endocriniennes

Déficit en hormone de croissance (GHD)

Un préalable clinique du diagnostic en hormone de croissance (GH) repose sur la diminution de la vitesse de croissance en dessous de −1 DS pour l'âge (osseux); en effet, il existe une relation exponentielle négative entre la vitesse de croissance et la sécrétion de l'hormone (figure 9.8). Cependant, cette notion manque en période néonatale et, dans les GHD congénitaux, l'attention pourra être attirée par une cryptorchidie néonatale, un micropénis, des hypoglycémies prolongées, un ictère rétentionnel.

Le diagnostic biologique de GHD n'est pas aisé, à moins qu'il n'existe une étiologie caractérisée ou des indices de dysfonctionnement hormonal hypophysaire (concentration plasmatique de thyroxine ou de cortisol abaissée, hyperprolactinémie) ou de retard pubertaire pathologique (voir p. 178). En outre, l'éventualité de rencontrer une réponse basse chez un sujet normal, du fait de la prédominance momentanée du tonus hypothalamique somatostatinergique, commande la pratique d'un deuxième test de stimulation, si la réponse au premier est insuffisante. La nature des stimuli administrés est indiquée dans le tableau 9.3.

Le seuil du pic significatif de GH généralement admis, y compris par les autorités de santé, est de 20 mUI/L soit,

selon le facteur actuel de conversion, 6,6 ng/mL. Ce seuil n'échappe pas à un certain nombre de critiques. En effet, on manque de normes précises chez les enfants normaux qu'il n'apparaît pas éthique d'explorer, si bien que le seuil a été établi dans les années 1970 dans une population atteinte de craniopharyngiome. De plus, de nombreux facteurs entachent l'exactitude de l'exploration : variabilité intra-sujet de la réponse, influence de la corpulence et du stade pubertaire, hétérogénéité de la puissance des stimuli, variabilité de l'affinité des anticorps utilisés pour les dosages immunologiques.

Un autre sujet de controverse repose sur la « guérison » du GHD lors de la puberté (encore faudrait-il tenir compte des normes de réponse de l'hormone propres à cette période de la vie). De ce fait, il a été recommandé une imprégnation par des stéroïdes sexuels préalablement aux épreuves de stimulation. L'écueil en est double : celui de traiter abusivement par la GH alors que la puberté spontanée ou induite aurait plus simplement résolu le retard de croissance et celui de ne pas garantir une croissance optimale faute d'un traitement par l'hormone ; force est de reconnaître l'absence de consensus en la matière.

L'étiologie répond à différents processus (tableau 9.4). L'examen bucco-facial et neurologique recherche des indices associés. L'IRM constitue un examen clé pour déceler des anomalies organiques (tumeurs et malformations de la région hypothalamo-hypophysaire). Les recherches d'anomalies géniques ne sont rentables qu'en présence de consanguinité parentale ou de cas familiaux. L'IRM peut caractériser une interruption de la tige hypophysaire, comportant également un positionnement anormal (ectopie) de la posthypophyse, hyperdense en T2 ; en l'occurrence ces particularités morphologiques assoient le diagnostic (figure 9.9).



Figure 9.7 **Déformation de Madelung du poignet lors d'un syndrome de Leri-Weill.** Noter l'aspect triangulaire de l'épiphyse distale du radius, éloignée du cubitus par un enfoncement du semi-lunaire.

Tableau 9.3 Épreuves de stimulation de GH couramment utilisées en France.

On exige au moins un test combiné ou séquentiel Nécessité de pratiquer le test en hospitalisation, car : * : risque d'hypoglycémie précoce ** : risque d'hypoglycémie tardive # : nécessité d'une surveillance cardiotensionnelle	
Épreuves isolées	Insuline*, glucagon**, clonidine#, arginine, ornithine, GHRH
Épreuve combinée	Glucagon–β-bloquant*#
Épreuves séquentielles	Insuline–arginine, arginine–insuline

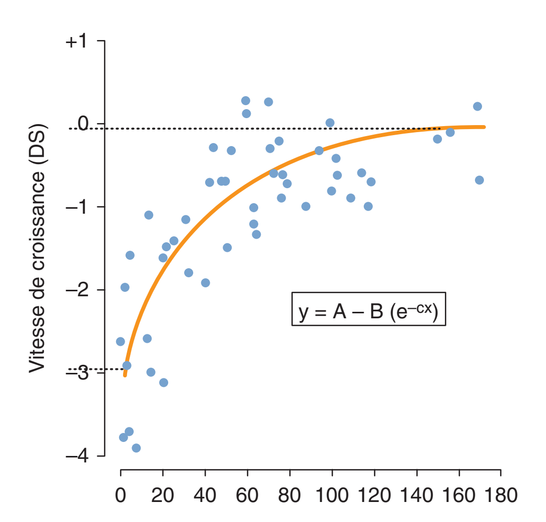


Figure 9.8 **Relation entre la sécrétion de GH et la vitesse de croissance.** *Source : Hindmarsch et al., 1987.*

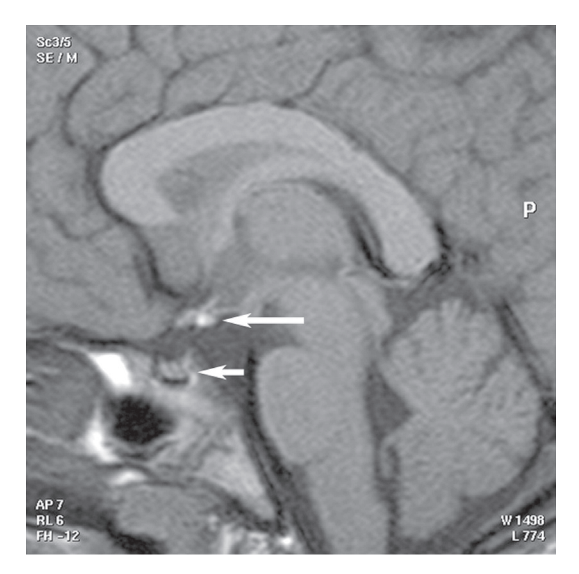


Figure 9.9 **IRM avec interruption de la tige hypophysaire et ectopie de la posthypophyse, éloignée de l'antéhypophyse (flèches).**

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie acquise peut s'accompagner d'un ralentissement voire d'un arrêt de croissance. L'étiologie en est essentiellement représentée par la thyroïdite auto-immune.

Hypercorticisme

L'hypercorticisme iatrogène est aisément reconnu d'après l'anamnèse. Le diagnostic de syndrome de Cushing, orienté par les traits spécifiques et la prise de poids, est confirmé par une augmentation de l'excrétion urinaire de 24 heures du cortisol urinaire et la rupture du rythme nycthéméral du cortisol avec une valeur de la cortisolémie de minuit à plus de 2 µg/dL (ou, à défaut, à plus de 5 µg/dL en cours d'après-midi).

Causes psychosociales

Le nanisme psychosocial peut s'accompagner ou non d'un déficit en GH. L'alerte est donnée certes par l'anamnèse, souvent dissimulée, mais aussi par l'existence de troubles ingestifs (polyphagie, polydipsie, avec consommation d'aliments ou de boissons impropres) et sphinctériens (énurésie, encoprésie), un attachement exagéré au personnel soignant et, le cas échéant, un échec du traitement par GH. La reprise de la croissance survient lors de la correction des circonstances causales, parfois au terme d'une décision difficile. Il a été établi que ces situations coïncident parfois avec une disparition des rêves des phases de sommeil paradoxal et de ce fait de la production de GH.

Tableau 9.4 **Étiologies des déficits de l'axe somatotrope.**

Causes	Indices
Déficit en hormone de croissance (sécrétion de GH diminuée)	
Causes organiques	
Séquelles de méningite, d'encéphalite, de traumatisme crânien sévère et de radiothérapie crânienne	Anamnèse
Malformation de la ligne médiane	Fente palatine, incisive supérieure unique Tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire Signes d'HIC, troubles visuels, puberté précoce
Craniopharyngiome, astrocytome du V3	Diabète insipide
Gliome du chiasma	Anomalie à l'IRM
Causes génétiques	
Gène de GH	Cas familiaux ou consanguinité parentale
Gènes du développement hypophysaire	Cas familiaux ou consanguinité parentale ; torticolis *(LHX3, LHX4)*
Gènes avec malformations	Agénésie du corps calleux et/ou du septum lucidum ± atrophie du nerf optique (dysplasie septo-optique : DSO)
	Anomalies des dents et de l'iris, anophtalmie
Syndrome de Prader-Willi	Hypotonie néonatale, retard mental
	Cryptorchidie, micropénis, acromicrie
Causes psychosociales	
	Contexte, troubles ingestifs et sphinctériens, échec du traitement par rhGH (la confirmation est obtenue avec la guérison lors de la correction de la cause psychosociale)
Causes métaboliques	
Hémochromatose, maladie mitochondriale	Ferritine, atteinte musculaire, lactates plasmatiques
GHD idiopathique	
Permanent	
Réversible à la puberté	
Déficit primaire en IGF-1	
Déficit primaire en IGF-1	IGF-1 abaissé, réponse de GH normale ou augmentée
	Élimination d'une malnutrition : IMC, enquête diététique
Mutation HMZ du récepteur de GH	Eczéma, infections à répétition Prolactine augmentée
Défaut de signalisation de GH	
Délétion du gène d'IGF-1	
Déficit du récepteur d'IGF-1	
Déficit du récepteur d'IGF-1	Fluorescence *in situ* sur hybridation (FISH) de la région chromosomique 15q25-q26

Retard statural idiopathique

Le diagnostic de retard idiopathique est porté par défaut, après élimination d'autres causes. C'est dire le soin qui doit s'attacher à l'élimination d'une chondrodysplasie subtile. Le pronostic de taille dépend positivement du degré de retard statural. C'est ainsi qu'on est appelé à distinguer, certes artificiellement, le retard simple de croissance (et, le moment venu, de puberté) de bon pronostic, et la petite taille familiale.

Traitement

Hormone de croissance humaine recombinante (rhGH)

Efficacité

Dans le déficit en hormone de croissance, elle est administrée à titre substitutif, pour corriger la croissance et les perturbations de la composition corporelle, à des doses de l'ordre de 0,25 mg/kg de poids corporel et par semaine, en six ou sept injections sous-cutanées. Dans les autres situations, rhGH est administrée à doses pharmacologiques, de l'ordre de 0,30 mg/kg de poids corporel et par semaine, à titre esthétique, avec toute la problématique afférente. Il a en effet été montré que la réussite sociale et familiale est affectée chez les adultes de petite taille.

Les indications du traitement selon l'AMM chez l'enfant sont en France le déficit en hormone de croissance, le retard de croissance intra-utérin avec une taille égale ou inférieure à −3 DS, le syndrome de Turner, l'insuffisance rénale et, selon les marques, des « niches » : le syndrome de Prader-Willi, le syndrome de Leri-Weill.

La réponse staturale à rhGH est meilleure au cours du GHD qu'au cours du syndrome de Turner, qui réalise une véritable chondrodystrophie. Certaines études fournissent des résultats très encourageants concernant la taille finale dans le retard de croissance intra-utérin idiopathique.

Des équations ont été établies concernant la réponse staturale les premières années selon les pathologies concernées. La taille parentale et la précocité du traitement y jouent un rôle considérable. Lorsque le patient sort de l'épure, il faut tout d'abord suspecter l'inobservance thérapeutique (un injecteur, Easypod® de Merck Serono, conserve en mémoire les injections réalisées et leur dose), un diagnostic incomplet, comme une chondrodystrophie dans le cadre du retard de croissance intra-utérin, une maladie intercurrente comme la maladie cœliaque ou une hypothyroïdie. Une fois ces causes éliminées, il se trouve que certains patients sont génétiquement peu sensibles à rhGH, auquel cas il convient d'augmenter la dose de l'hormone. La réponse staturale à rhGH diminue avec les années de traitement, d'où l'importance des premières années.

L'utilité d'augmenter la dose de rhGH pendant la puberté, conformément à l'évolution de sa sécrétion normale, est très discutée.

L'hormone de croissance exerce également des effets métaboliques – anabolisme musculaire et osseux, lipolyse avec prévention à long terme du syndrome métabolique lié à l'obésité abdominale – particulièrement utiles dans le déficit complet en hormone de croissance et dans le syndrome de Prader-Willi, ainsi qu'une sensation de bien-être. C'est au nom de ces propriétés que le traitement peut être repris ou continué après la fin de la croissance en cas de déficit profond en hormone de croissance, défini par un pic de l'hormone égal ou inférieur à 3 ng/mL sous insuline.

Tolérance

Dans l'ensemble, la tolérance de rhGH est bonne, notamment quand elle est administrée à titre substitutif, dans le GHD. Le problème de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est résolu depuis le remplacement généralisé en 1986 de l'hormone d'origine extractive par l'hormone biosynthétique. L'alerte a été donnée en France par l'existence d'une surmortalité liée à un surcroît d'hémorragies cérébrales et de tumeurs osseuses chez de jeunes adultes naguère traités pour des étiologies diverses par l'hormone de croissance. Cette constatation n'a pas été répliquée dans d'autres pays européens. Il n'en reste pas moins que les doses initiales prescrites par l'AMM doivent être respectées et que des études observationnelles à très long terme (au mieux des registres) sont souhaitables, même après arrêt du traitement.

Il n'a pas été démontré que l'hormone de croissance augmente le risque de récidive des éventuelles tumeurs, mais la règle de prudence s'impose d'attendre leur guérison, ou tout au moins leur stabilisation pour initier le traitement par rhGH. Par contre le risque de promotion des tumeurs en impose l'abstention dans les états précancéreux. Il est d'usage de contrôler sous traitement le dosage de l'IGF-1 plasmatique, dont la concentration est épidémiologiquement reliée à l'incidence de certaines tumeurs et ne doit pas dépasser 2 DS pour l'âge.

Dans le cas du syndrome de Prader-Willi, l'hypotonie des muscles de la région pharyngo-laryngés jointe à l'épaississement des parties molles attenantes induit par l'hormone risque d'entraîner des apnées obstructives du sommeil parfois létales. Ceci oblige à la recherche préalable par un médecin ORL d'obstructions dues à des amygdales ou des végétations et à pratiquer une polysomnographie avant le traitement et en son cours.

Parmi les complications communes du traitement par rhGH figure l'aggravation d'une scoliose préexistante ou latente (prévalence : 1 à 10 %). L'hypertension intracrânienne bénigne (prévalence : 2/1 000), traduite par des céphalées, impose l'arrêt du traitement, mais ne récidive pas lors de sa réintroduction progressive. L'épiphysiolyse de hanche (prévalence : 2/1 000) est plutôt due à la maladie causale qu'au traitement par rhGH ; on la suspecte devant une douleur même atypique de la région inguinale ou fessière, on la prouve par une scintigraphie osseuse, plutôt que par une radiographie, dont les modifications seraient tardives.

Traitement des déficits en stimulines hypophysaires accompagnant le GHD

La baisse éventuelle de la thyroxine libre doit être substituée. Le déficit des gonadotrophines doit être compensé progressivement. Le déficit en ACTH doit être substitué par l'hydrocortisone, le glucocorticoïde naturel, aux doses minimales compatibles avec le confort du patient, en raison de la sensibilité accrue aux glucocorticoïdes, du fait de

la diminution de leur inactivation métabolique; en tout cas, l'insuffisance surrénale aiguë doit être prévenue (30 mg/m^2 de surface corporelle et par jour en cas de fièvre, signalement à tout nouveau médecin et carte spécifique) et traitée (hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 6 mg/kg en deux injections IM ou quatre injections IV par jour).

IGF-1 recombinante (rhIGF-1 ou Increlex®)

Le traitement en milieu spécialisé par rhIGF-1 à raison de deux injections SC par jour s'adresse spécifiquement aux rares patients atteints de déficit primaire en IGF-1. Les principales complications sont l'hypertension intracrânienne bénigne, et l'hypoglycémie du fait des propriétés insulinomimétiques de la médication, notamment chez les patients dont l'apport en glucides est insuffisant, ce qui impose une éducation et une surveillance appropriées. Un registre consigne systématiquement ce traitement.

Manipulation de la puberté

Stéroïdes sexuels

L'administration de testostérone (25 ou 50 mg d'énanthate de testostérone, soit Androtardyl® 2 fois/mois ou 40 mg/j d'undécanoate de testostérone, soit 1 capsule/j de Pantestone®) a pu être proposée dans le retard staturo-pubertaire simple, à titre psychologique. Il convient d'être cependant très prudent, vu le caractère approximatif et mouvant du pronostic de taille.

Analogues de GnRH et inhibiteurs de l'aromatase

La diminution de la production de stéroïdes sexuels, soit en freinant la puberté par des analogues de GnRH, soit par des médications diminuant la synthèse des œstrogènes, responsables de la maturation osseuse (inhibiteurs de l'aromatase : létrozole – générique ou Femara®), vise à prolonger la croissance.

Les analogues de GnRH n'agissent efficacement sur la croissance qu'associés à rhGH et ne sont conseillés que pour les retards majeurs de taille (< –3 DS) en phase pubertaire.

L'administration des inhibiteurs de l'aromatase est à réserver au cadre de protocoles soigneusement formalisés.

Messages

- Il convient de tenir à jour la courbe de croissance dans le carnet de santé pour repérer les anomalies de la croissance.
- L'anamnèse est importante pour le diagnostic étiologique d'un retard statural : taille et rythme de développement des parents, taille de naissance, pathologies chroniques antérieures.
- Une diminution de la vitesse de croissance évoque une étiologie acquise, auquel cas l'exploration complémentaire doit être systématique (voir tableau 9.1). L'absence de poussée de croissance pubertaire doit faire rechercher un déficit en hormone de croissance ou une maladie osseuse constitutionnelle.
- Une petite taille familiale avec une vitesse de croissance conservée évoque une maladie osseuse constitutionnelle et doit faire réaliser des clichés de squelette.
- Le retard statural idiopathique constitue un diagnostic d'élimination. Son pronostic statural est négativement corrélé à l'âge osseux. S'il s'accompagne d'un retard pubertaire, la testostérone ne peut être administrée aux garçons qu'à faible dose et sous couvert d'une réévaluation régulière (tous les 6 mois) de la croissance, de l'âge osseux, et partant, du pronostic de taille.

Avances staturales

Définition

Les avances staturales sont définies par une taille supérieure à 2 DS.

Étiologies

Avances staturales avec rapports segmentaires dysharmonieux

Le rapport taille assise/taille totale est alors diminué du fait d'une croissance excessive des membres inférieurs. Cette dysharmonie peut également être constatée du fait d'une envergure (distance entre les extrémités des deux mains maintenues horizontales) supérieures de 5 cm à la taille.

Anomalies de nombre des chromosomes sexuels

Le syndrome de Klinefelter se caractérise par la polysomie du chromosome X chez un individu morphologiquement masculin (caryotype XXY, plus rarement XXXY ou XXYY). Sa prévalence est de 1/1 000 à 1/500 par naissance masculine. Il est souvent marqué par une gynécomastie péripubertaire, voire plus précoce. Le volume testiculaine n'excède jamais 10 mL. Lorsqu'il est pratiquable, le spermogramme montre une azoospermie. L'efficacité de la récolte des quelques spermatozoïdes restants par la biopsie testiculaire en vue d'une ICSI *(intracytoplasmic sperm injection) in vitro* est en cours d'étude.

Les individus à polysomie XYY présentent des problèmes comportementaux et psychiatriques, ainsi qu'éventuellement une stérilité.

Syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est dû à une mutation hétérozygote du gène de la fibrilline, *FBN1* ; il est donc autosomique dominant. Il comporte des anomalies squelettiques (hyperlaxité ligamentaire, arachnodactylie scoliose, pectus excavatum ou carinatum, pieds plats), oculaires (myopie, subluxation du cristallin), pariéto-cutanés (hernies, vergetures), pulmonaires (pneumothorax) et surtout cardiaques, qui en constiuent toute la gravité (régurgitation des valves mitrale et aortique, dilatation et dissection aortiques).

Autres avances staturales dysmorphiques

Des anomalies cutanées (nævi vasculaires, lipomes, angiolipomes), neurologiques (macrocéphalie, craniosténose, retard mental) ou squelettiques (cyphose, cyphoscoliose, polydactylie) vont conduire à demander un avis génétique.

Avance staturale constitutionnelle

Il s'agit également d'un diagnostic d'élimination. Elle est souvent d'origine familiale et la tolérance psychologique de l'enfant (souvent de sexe féminin) dépend de celle de sa mère.

Avances staturales avec rapports segmentaires conservés

Syndrome de Sotos (gigantisme cérébral)

Le syndrome de Sotos comporte une macrocrânie et, inconstamment, un retard intellectuel et des malformations cardiaques. La maturation osseuse est en avance, si bien que la taille définitive n'est que modérément augmentée. Dû à une mutation du gène *NSD1*, il est sporadique ou d'hérédité autosomique dominante.

Autres avances staturales dysmorphiques

L'association d'anomalies squelettiques, unguéales ou bucco-faciales va permettre de solliciter un avis génétique.

Obésité

Les enfants obèses ont souvent une avance staturale, dont le pronostic est tempéré par une avance de la maturation osseuse.

Causes endocriniennes

L'hyperthyroïdie et la puberté précoce constituent rarement un motif de consultation pour avance staturale. Cependant, celle-ci est retrouvée rétrospectivement lors du diagnostic. Une attention plus soutenue à la courbe de croissance aurait permis de les mettre en évidence à une phase précoce par le dosage de TSH d'une part, par celui de la testostérone chez le garçon et l'échographie pelvienne chez la fille d'autre part.

L'acromégalo-gigantisme est une affection rare due à un adénome hypophysaire en général bénin sécrétant en excès de l'hormone de croissance et éventuellement de la prolactine. Il est souvent diagnostiqué en retard par rapport à ses premiers signes.

Outre l'avance staturale et parfois des signes d'acromégalie, il peut s'accompagner de symptômes neurologiques (céphalées, troubles visuels). L'IGF-1 plasmatique est presque toujours élevée pour l'âge et le diagnostic est conforté par l'absence de freinage de la concentration initialement élevée de l'hormone de croissance lors de l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale et par l'imagerie de l'adénome. Des mutations germinales, d'hérédité autosomique dominante, sont parfois à l'origine d'adénomes ou d'hyperplasies somatotropes : celle de la ménine, à l'origine des polyendocrinopathies de type 1, celle de PRKAR1A, une sous-unité d'un enzyme de signalisation du second messager de l'AMP cyclique, générant le syndrome de Carney (avec lentiginose cutanés, hypercortisolisme intermittent et myxomes cardiaques) et celle du gène de AIP *(aryl hydrocarbone-interacting protein)*, causant des adénomes hypophysaires familiaux diversement sécrétants. Une mutation somatique spécifique de la sous-unité α de la protéine Gs (GNAS), non transmissible, est impliquée dans le syndrome de McCune-Albright, responsable de taches pigmentées cutanées irrégulières et unilatérales, d'une puberté précoce et d'une fibrose kystique des os.

Traitement des avances staturales constitutionnelles ou syndromiques

La validité des tables classiques de Bayley et Pinneau pour la prédiction de la taille a été contestée et des équations complexes ont été mises au point pour les corriger. Il a été administré de fortes doses d'œstrogènes ou d'androgènes, selon le sexe, avec des résultats plus ou moins heureux sur la taille, mais discutables sur le degré de satisfaction. Ces traitements sont dans l'ensemble bien tolérés, mais l'alerte a été donnée quant à la fertilité chez les filles. Des analogues à libération prolongée de la somatostatine, qui inhibent la sécrétion de l'hormone de croissance, ont également été proposés. Pour pallier toutes ces incertitudes, il a été suggéré d'administrer précocement des doses physiologiques de stéroïdes sexuels lorsque la taille est de 30 cm en dessous de la taille finale prédite.

Physiologie de la puberté

Définition

La puberté est constituée par une séquence complexe d'événements physiques et biologiques menant à une capacité reproductive. Le terme « adolescence » inclut les modifications psychologiques correspondant à ces intenses modifications.

Description clinique et chronologie

La puberté évolue, de son absence à sa plénitude, en cinq stades codifiés par Tanner et Whitehouse (figure 9.10).

Chez les filles, l'âge moyen du début du développement mammaire s'est abaissé de 11 à 10 ans en l'espace de 70 ans en Europe, tandis que celui des premières menstruations s'est stabilisé aux alentours de 13 ans sur la même période, ce qui aboutit à un allongement de la puberté. Le développement testiculaire des garçons qui constitue le repère clinique le plus sûr de la puberté masculine, peut être apprécié comparativement avec les différents calibres d'un orchidomètre ; le volume prépubère s'étend de 1 à 3 mL, le volume pubère de 4 à 25 mL. Chez les filles, l'échographie pelvienne permet d'apprécier les dimensions et la structure de l'utérus et des ovaires : le processus pubertaire, présent ou passé, se traduit par une longueur utérine égale ou supérieure à 35 mm ; le volume ovarien étant caractérisé par une dispersion trop large pour marquer le seuil de la puberté, il est tout à fait normal que l'ovaire prépubère ait une structure plurifolliculaire.

La puberté s'accompagne de multiples modifications somatiques :

- le pic de poussée de croissance accompagne le début du développement des seins chez la fille, tandis que dans le sexe masculin il est décalé d'environ 2 ans par rapport au début du développement testiculaire (volume $\geq$ 3 mL) ;
- la composition corporelle est évaluée par la densitométrie par absorption différentielle (tri-compartimentale) biphotonique : la masse maigre et la masse grasse

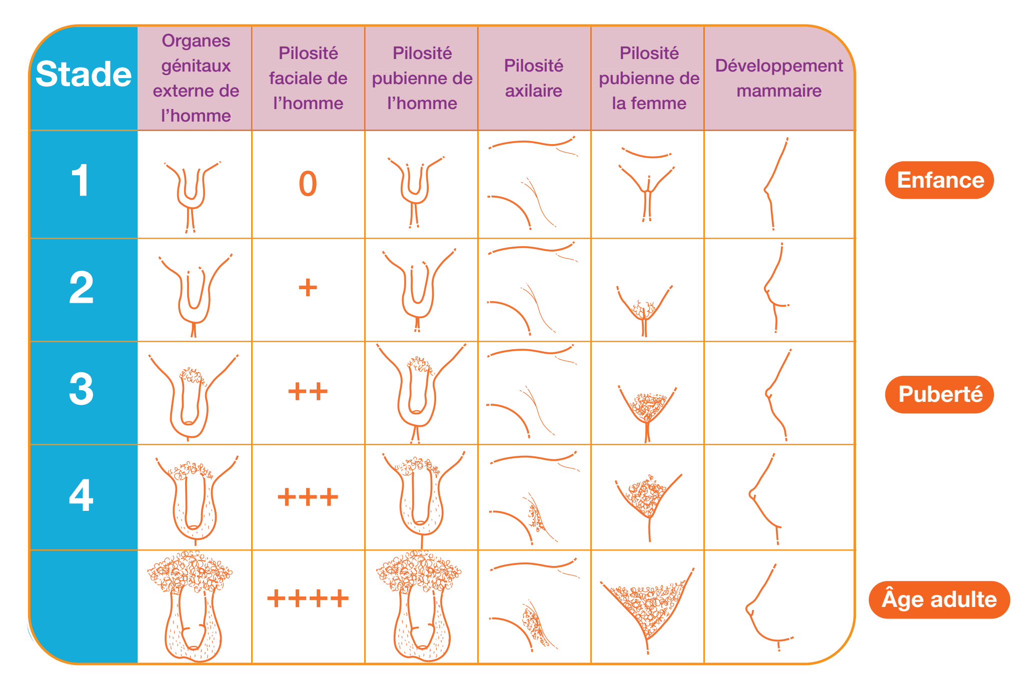


Figure 9.10 Stades de la puberté dits de Tanner.

augmentent au cours de la puberté, proportionnellement plus pour la première dans le sexe masculin et inversement dans le sexe féminin. La densité minérale osseuse augmente également, au niveau des vertèbres lombaires et du corps entier, jusqu'à l'âge de 16 ans chez la fille, de 19 ans chez le garçon pour atteindre un plateau et décroître spontanément à la ménopause et à l'andropause. La puberté représente donc à cet égard une période critique. Par ailleurs, vu l'augmentation de la valeur absolue de la minéralisation osseuse, il convient de la relativiser par rapport à l'âge, en l'exprimant en Z score;

- au plan métabolique, l'augmentation de la sécrétion des stéroïdes sexuels et de l'hormone de croissance génère une insulino-résistance avec hyperinsulinisme. La puberté est de ce fait la période de l'aggravation du syndrome métabolique et de l'obésité.

Régulation

L'impulsion vient de la sécrétion pulsatile de la gonadolibérine (GnRH ou LHRH) par les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus. Embryologiquement, ces neurones proviennent de la placode olfactive, grâce à des molécules d'adhésion. Cette pulsatilité constituerait une propriété intrinsèque des réseaux qui les articulent. Mais elle peut être modulée en amplitude et éventuellement en fréquence par des neuromédiateurs, adrénergiques, gabaergiques et l'acide glutamique, un acide aminé neuroexcitateur, des neuropeptides, parmi lesquels la kisspeptine joue un rôle majeur ainsi que des hormones d'origine périphérique. Les liens entre l'axe de la nutrition et la sécrétion de GnRH ont une importance majeure : des neuropeptides agissant sur l'appétit, de même que la leptine, d'origine adipocytaire, favorisent la libération de GnRH.

Les gonadotrophines hypophysaires – FSH, qui stimule la gamétogenèse, et LH, qui stimule la stéroïdogenèse gonadique – vont agir respectivement sur le développement des gamètes, par l'intermédiaire des cellules de soutien de Sertoli dans le sexe masculin, sur la folliculogenèse dans le sexe féminin et sur la fonction endocrine des gonades. La pulsatilité de la sécrétion des gonadotrophines suit celle de GnRH, avec un intervalle régulier entre les embols sécrétoires de 90 mn. La puberté débute par une sécrétion nocturne prédominante de FSH, puis se complète par une ascension de celle de LH et une extension de la sécrétion des gonadotrophines à la période diurne. Les profils de sécrétion de LH connaissent la même évolution séculaire que la puberté clinique et augmentent avec l'âge, ainsi que parallèlement celle des stéroïdes sexuels (figure 9.11).

Le compartiment germinal des gonades, cellules de soutien de Sertoli dans le sexe masculin et granulosa dans le sexe féminin, sécrète des hormones protéiques : l'inhibine B, l'activine A et l'hormone anti-müllerienne, qui sont indépendantes des gonadotrophines. L'inhibine A est spécifique du tissu ovarien et l'hormone anti-müllerienne est retrouvée également à une phase précoce de la folliculogenèse.

Les sécrétions gonadiques exercent un rétrocontrôle sur les gonadotrophines.

Concernant les stéroïdes sexuels, ce rétrocontrôle est négatif et tend à stabiliser l'axe reproductif. Il est aussi positif, amplifiant les modifications hormonales et entraînant la brusque augmentation des gonadotrophines en milieu de cycle, prélude à l'ovulation. Les hormones du compartiment germinal exercent des effets spécifiques sur FSH, réduisant sa sécrétion pour les inhibines, la stimulant pour l'activine et neutralisant son action sur la folliculogenèse pour l'hormone anti-müllerienne.

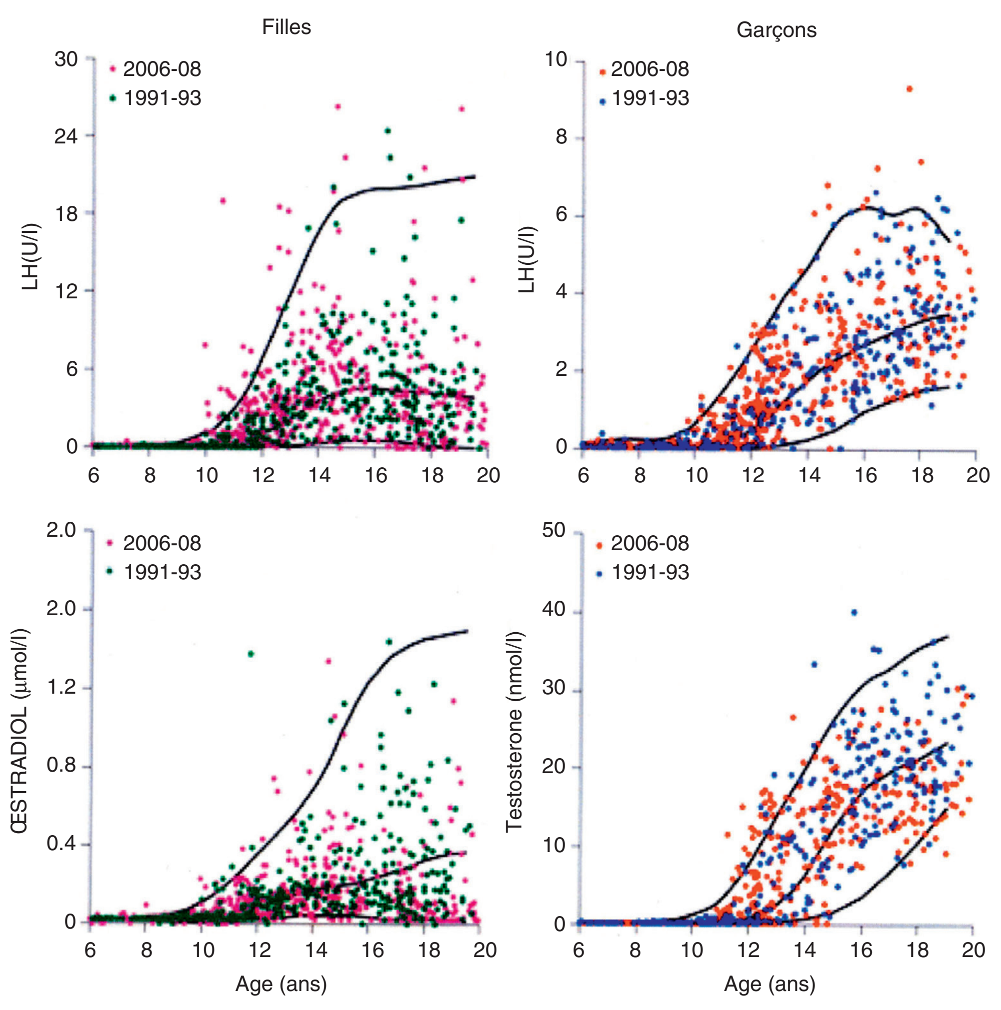


Figure 9.11 Évolution de la LH et des stéroïdes sexuels plasmatiques. En vert et bleu de 1991 à 1993 ; en violet et orange de 2006 à 2008. Les lignes continues représentent les 2,5e, 50e et 97,5e percentiles. *Source : Sørensen, Horm Res Paediatr, 2012.*

Les cycles sont d'abord irréguliers et anovulatoires puis réguliers et ovulatoires, accompagnés d'une sécrétion de progestérone issue du corps jaune pendant la seconde période du cycle.

Exploration

Dosages de base

Les dosages immunologiques de base des stéroïdes sexuels et des gonadotrophines hypophysaires sont pratiqués. Des difficultés d'interprétation sont liées à la variété des techniques de dosage et de la pulsatilité des hormones, avec un risque d'effectuer un prélèvement entre des embols sécrétoires en début de puberté. L'enfance constitue une période de quiescence de l'axe reproductif, mais la période périnatale constitue une période privilégiée : physiologiquement est observée une ascension des productions hormonales pendant le premier semestre de vie chez le garçon, pendant la première année chez la fille. Chez le garçon, l'acmé de l'activation gonadotrope se situe vers le 45e jour de vie, permettant de calibrer le dosage de la testostérone, dont la valeur doit être au moins de 3,5 nmoles/L (1,5 ng/mL).

Les hormones issues du compartiment germinal peuvent également être dosées : la fonction sertolienne du garçon peut être explorée par le dosage de l'hormone anti-müllerienne dans le jeune âge, de l'inhibine B à partir du milieu de l'âge prépubertaire, vu l'évolution naturelle respective de ces deux marqueurs (dosages non remboursés). Dans le sexe féminin, la concentration d'hormone anti-müllerienne chez la fille est stable, mais ses valeurs sont très dispersées, ce qui rend compte des faibles sensibilité et spécificité de son dosage. On considère néanmoins qu'une valeur inférieure à 5 pmoles/L constitue un marqueur d'insuffisance ovarienne primaire.

Épreuves dynamiques

Stimulation testiculaire par les gonadotrophines chorioniques humaines (HCG)

L'administration d'HCG, qui exerce une activité LH, réveille la fonction endocrine des testicules pendant la période de quiescence de l'enfance. Les modes en sont

très divers : d'une à six injections, avec des doses de 1 000 à 5 000 UI, par voie IM. Le prélèvement sanguin s'effectue après 24 heures. Les normes varient de façon importante selon les publications, mais le pic normal le plus bas relevé dans la littérature se situe à 2,3 nmoles/L (1 ng/mL).

Épreuve de stimulation par le GnRH

La stimulation de la fonction gonadotrope par l'administration intraveineuse de GnRH est également difficile à interpréter tant les résultats normaux sont hétérogènes. On peut admettre qu'un pic de LH inférieur à 1 UI/L constitue un seuil inférieur. Chez la fille, la réponse de FSH est plus importante que celle de LH jusqu'en mi-puberté, période à laquelle les rapports des pics des deux gonadotrophines s'inversent.

Échographie pelvienne

Vu la faible sensibilité des mensurations ovariennes à l'égard du début de la puberté, seule la longueur utérine (seuil de 35 mm) va pouvoir déceler le processus pubertaire, mais ne permet pas de juger son évolutivité présente. Par contre, la surveillance des dimensions et de la follicularité des ovaires est utile pour apprécier l'efficacité d'un traitement freinant la puberté.

Retards pubertaires

Définitions

Le retard pubertaire est défini par une absence de signes de développement pubertaire à un âge chronologique de 14,5 ans chez le garçon, de 13,5 ans chez la fille (97e percentile pour l'âge d'apparition des premiers signes de développement pubertaire). L'aménorrhée réside en l'absence de menstruations à 15 ans ou plus. Elle est dite primaire si les menstruations ne sont jamais survenues, secondaires si elle survient après une période de menstruations.

Les retards pubertaires peuvent être dus à un déficit gonadique primaire ou à un manque de stimulation gonadique par un déficit gonadotrope. Les retards pubertaires peuvent s'avérer transitoires (retard pubertaire simple). La cryptorchidie et le micropénis signent le début anténatal de l'insuffisance gonadique.

Impubérismes par déficit gonadique primaire (en l'absence d'ambiguïté des organes génitaux externes)

Cliniquement, il convient de rechercher des anomalies malformatives des organes génitaux externes orientant vers un désordre du développement sexuel, un retard de croissance ou des dysmorphies.

Dans le sexe féminin, avant l'âge de 6 ans et après l'âge de 9 ans, la concentration plasmatique de FSH est généralement élevée, en vertu du rétrocontrôle négatif.

Celle de l'hormone anti-müllerienne n'est abaissée que dans les déficits profonds.

Les différentes étiologies des déficits gonadiques primaires sont consignées sur le tableau 9.5.

Hypogonadismes hypogonadotropes (HHH)

Lors des déficits de la commande hypothalamo-hypophysaire des gonades, la concentration plasmatique des gonadotrophines est normale ou basse, ainsi que leur réponse à la GnRH. Les marqueurs du compartiment germinal, hormone anti-müllerienne et inhibine B sont normaux.

Les étiologies des HHH sont indiquées sur le tableau 9.5.

Lorsqu'il est associé à un déficit en hormone de croissance, en général préalablement connu, la problématique est identique à celle du retard pubertaire idiopathique.

Retard simple de puberté

Le retard simple de puberté constitue un diagnostic d'élimination. Il est souvent héréditaire et s'accompagne volontiers d'un retard de croissance. Il peut être éliminé si le retard pubertaire s'accompagne d'un âge osseux supérieur à 13 ans chez le garçon, à 11 ans chez la fille.

Aménorrhées

Les aménorrhées avec début de développement pubertaire peuvent être rencontrées dans les diverses étiologies précédentes des retards pubertaires. Il s'y ajoute des étiologies supplémentaires, visibles sur le tableau 9.5.

Messages

Retard pubertaire

Le retard pubertaire est défini par une absence de signe de développement pubertaire à un âge chronologique de 14 ans et demi chez le garçon, de 13 ans et demi chez la fille.

Hypogonadisme primaire

L'hypogonadisme primaire est caractérisé par une concentration plasmatique de FSH et/ou de LH élevée et, éventuellement, de l'hormone anti-müllerienne et/ou d'inhibine B abaissée.

Il convient de rechercher une ambiguïté des organes génitaux externes qui renvoie à la problématique des désordres du développement sexuel.

Chez les patients morphologiquement féminins, le syndrome de Turner en représente l'étiologie de loin la plus fréquente. Il est généralement diagnostiqué préalablement devant un retard statural.

Pour la recherche d'autres étiologies, l'anamnèse familiale et personnelle, l'étude de la croissance et la recherche d'éléments dysmorphiques et auto-immuns/de déficit immunitaire (vitiligo, alopécie, candidose cutanéo-muqueuse et unguinale) jouent un rôle éminent.

Les examens complémentaires de première ligne sont représentés par le dosage de la calcémie et de la phosphorémie, l'échographie pelvienne, le caryotype, la recherche de matériel génétique SRY, celle d'auto-anticorps (antithyroperoxydase, antithyroglobuline, anti-GAD65) et le dosage de la parathormone et de l'ACTH plasmatiques.

Lorsque ces examens sont négatifs, on confie à un laboratoire de génétique moléculaire le soin de séquencer les gènes concernés, dont *SF1* en premier lieu.

Tableau 9.5 **Étiologies des retards pubertaires.**

Maladie		**Indices éventuels**	**Épreuves diagnostiques**
Déficits gonadiques primaires : filles			
Anomalies chromosomiques	Syndrome de Turner	Retard statural, dysmorphie	Caryotype
Syndromes dysmorphiques		Surdité, cardiomyopathie Dermoïde cornéen Phimosis de la paupière Vieillissement accéléré	Consultation génétique Génétique moléculaire
Anomalies anatomiques des gonades		Dysgénésie gonadique pure, ovotestis	Cœlioscopie
Anomalies de la synthèse des stéroïdes	Résistance à LH	Caryotype XY → test à l'HCG LH élevée, FSH normale	Séquençage du gène du récepteur de LH
	Résistance à FSH	FSH élevée, LH normale ou modérément élevée échographie : ovaires de taille normale ou polykystiques	Séquençage du gène du récepteur de FSH
	Pseudo-hypoparathyroïdie	Dysmorphie, PTH et TSH élevée	Séquençage du gène *GNAS*
	Syndromes adrénogonadiques	ACTH élevée marqueurs spécifiques Caryotype XX ou XY	Séquençage des gènes des enzymes concernés
	Déficit en aromatase	Testostérone élevée	Séquençage du gène *CYP19*
Syndromes auto-immuns		Atteintes associées	Séquençage du gène *AIRE*
Syndromes métaboliques		Galactosémie	Anamnèse
Atteintes iatrogènes			Chimiothérapie, radiothérapie, anamnèse
Déficits gonadiques primaires : garçons			
Anomalies chromosomiques	Syndrome de Klinefelter	Avance staturale, volume testiculaire < 10 cc FSH élevée, inhibine B abaissé	Caryotype XXY
	Mâle XX	Cryptorchidie	Caryotype XX ± SRY
	Dysgénésie gonadique mixte	Cryptorchidie unilatérale	Caryotype 45X/46Y
Syndromes dysmorphiques	Syndrome de Noonan	Retard statural, dysmorphie	Séquençage du gène *PTPN11*
Syndrome adrénogonadiques		ACTH élevée, marqueurs spécifiques	Séquençage des gènes des enzymes concernés
Pseudo-hypoparathyroïdie		Dysmorphie, PTH et TSH élevées	Séquençage du gène *GNAS*
Syndromes auto-immuns		Atteintes associées	Séquençage du gène *AIRE*
Atteintes iatrogènes			Chimiothérapie, radiothérapie, anamnèse
Atteintes post-infectieuses	Oreillons		Anamnèse
Atteinte des gènes de développement testiculaire		± Cryptorchidie uni- ou bilatérale Négativité des autres indices	Batterie de gènes spécifiques (dont *SF1*)
Anorchidie		Pseudo-cryptorchidie	Hormone anti-müllerienne plasmatique nulle
Hypogonadismes hypogonadotropes (HHH)			
HHH associés à un GHD	Tumoral		IRM
	Malformatif		IRM
	Génétique	Torticolis[1] Obésité extrême Leptinémie très élevée ou abaissée	Gènes *HESX1*, *LHX3*[1], *PROP1* Gènes *LEP* (de la leptine) ou *LEPR* (de son récepteur)
	Iatrogène : radiothérapie crânienne		Anamnèse
	Idiopathique		

(*Suite*)

Tableau 9.5 **Suite.**

Maladie		**Indices éventuels**	**Épreuves diagnostiques**
Causes syndromiques	Syndrome de Prader-Willi	Hypotonie néonatale, retard mental, acromicrie	Défaut de méthylation de la région chromosomique 15q11-q13
	Syndrome de Biedl-Bardet	Retard mental, polydactylie Rétinite pigmentaire, obésité	Mutation d'un gène *BBS*
	Syndrome CHARGE	Atrésie des choanes, malformation cardiaque Colobome irien, retard mental	Mutation des gènes *SEMA3E* ou *CDH7*
HHH génétiques isolés		Mode de transmission Fente bucco-faciale/anodontie	*GPR54* (R kisspeptine), *FGFR1*, R-GnRH
HHH avec anosmie		Mode de transmission	Séquençage des gènes de molécules d'adhésion
		Syncinésies[3]	*Kal1*, *PROK1, PROK2, PROKR1, PROKR2*
		Fente bucco-faciale/anodontie	*TAC3*, *TAC3R*, *FGFR1*
HHH fonctionnels	Hypothyroïdie		TSH
	Hypercortisolisme	Obésité	Cortisolémie à 0 h, cortisol urinaire libre de 24 heures
	Malnutrition	Maladie chronique	
	Anorexie	Enquête alimentaire, IMC	
	Surentraînement		Anamnèse
	Traumatisme psychologique		Anamnèse
Retards simples de puberté (± de croissance) : élimination des autres causes			
Aménorrhées		Étiologies précédentes	
Grossesse		β-HCG	
Obstacle anatomique	Hématocolpos	Hymen imperméable	
	Atrésie utérine (syndrome de Rokitanski-Kuster-Maier)	Imagerie pelvienne et rénale	
Causes endocriniennes	Insensibilité complète aux androgènes		Caryotype XY
	Hyperprolactinémie	Prolactine	IRM hypophysaire
	Forme NC d'HCS	Testostérone élevée, DHAS élevée 17-hydroxyprogestérone sous synacthène élevée	Séquençage du gène de la 21-hydroxylase
	Syndrome des ovaires polykystiques	Obésité Testostérone élevée, DHAS élevée	Hormone anti-müllerienne élevée Imagerie ovarienne

En dernier recours, la cœlioscopie permet éventuellement de visualiser deux bandelettes fibreuses (dysgénésie gonadique pure) ou un ovotestis (anciennement nommé hermaphrodisme vrai).

Chez les patients morphologiquement masculins, les mêmes examens cliniques et biologiques s'imposent. En présence d'une cryptorchidie bilatérale, une concentration plasmatique nulle de l'hormone anti-müllerienne évoque une anorchidie, à l'égard de laquelle l'imagerie abdominale est de faible recours. L'imagerie pelvienne (échographie, IRM) permet éventuellement de déceler des éléments mülleriens. En l'absence de signes d'orientation, un laboratoire spécialisé se charge de déployer le séquençage des gènes concernés (dont *SF1*). Lors d'une intervention sur une cryptorchidie unilatérale, l'examen macroscopique et anatomopathologique permet parfois de caractériser une dysgénésie testiculaire unilatérale (dysgénésie gonadique mixte) ou un ovotestis.

Insuffisances gonadotropes

Les insuffisances gonadotropes s'accompagnent d'une concentration plasmatique normale ou basse de FSH, LH et normale de l'hormone anti-müllerienne et/ou d'inhibine B.

L'anamnèse familiale et personnelle, la recherche de signes malformatifs, d'anomalies de l'IMC et d'anomalies

neurologiques sont utiles. La possibilité d'une anorexie doit faire pratiquer une enquête diététique chiffrée, car la diminution de l'IMC n'est pas toujours évidente. La notion de reconnaissance ou de déni de la maigreur permet de distinguer entre une phobie de l'obésité et une anorexie mentale. Le surentraînement peut être mis en cause si la durée d'un entraînement sportif intensif excède 10 heures par semaine ; le mécanisme du retard pubertaire est alors plutôt l'insuffisance de la compensation alimentaire de la déperdition énergétique qu'un stress physique. Si la taille et/ou la vitesse de croissance sont inférieurs à −2 DS par rapport à l'âge osseux, il faut réaliser des tests de stimulation de l'hormone de croissance. La notion d'anosmie est centrale pour l'enquête étiologique ; celle-ci s'accompagne de l'absence des bandelettes olfactives normalement visibles sur les coupes frontales antérieures à l'IRM.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel le plus difficile est celui qui se pose entre retard pubertaire simple, si l'âge osseux est inférieur à 13 ans chez le garçon, à 11 ans chez la fille. Les épreuves classiques à la GnRH et à l'HCG manquent de sensibilité. Le marqueur le plus discriminatif serait une valeur de l'inhibine B de 35 pg/mL.

Traitement

Le traitement substitutif des retards pubertaires, si on décide de l'entreprendre, doit être progressif, par exemple :

- chez le garçon : 25 ou 50 mg d'énanthate de testostérone – Androtardyl® 2 fois/mois ou 40 mg/j d'undécanoate de testostérone soit 1 capsule/j de Pantestone® la première année, puis augmentation progressive en quelques années jusqu'aux doses adultes, respectivement de 250 mg 2 fois/mois et de 120 mg/j ;
- chez la fille : on commence non moins progressivement, par exemple 1/8e ou 1/4 de patch d'œstradiol (Œsclim 25®) la première année, 1/2 patch la deuxième année puis association d'œstradiol et d'un progestatif.

L'évolution de l'âge osseux doit être surveillée régulièrement. La densitométrie osseuse permet de détecter une déminéralisation. De faibles doses de stéroïdes sexuels suffisent à sa prévention ou sa correction. Pour développer le volume testiculaire, une pluri-injection de FSH et d'HCG s'avère nécessaire. Le résultat en est limité en cas d'insuffisance gonadique primaire ou d'insuffisance gonadotrope sévère congénitale. Dans cette dernière pathologie, la perfusion par pompe des deux types de gonadotrophines a pu être préconisée pour préserver la future fertilité des garçons.

Avances pubertaires

Définitions

La puberté précoce est définie par l'apparition de signes pubertaires avant l'âge de 9 ans chez le garçon, de 8 ans chez la fille ou par le franchissement d'un stade de Tanner en moins de 6 mois. Vu l'évolution séculaire du début de la puberté, un seuil de 7 ans a été proposé pour la fille, mais cet avancement aboutit à méconnaître 20 % des cas de puberté dont l'étiologie est pathologique.

Les pubertés précoces sont dites dépendantes des gonadotropines – ou centrales ou vraies – si elles sont dues à la sécrétion hypothalamique de GnRH, elles s'accompagnent alors d'une sécrétion de LH et de FSH conservée, voire exagérée. Elles sont dites indépendantes des gonadotrophines – ou pseudo-pubertés précoces – si elles sont générées par la sécrétion primaire des stéroïdes sexuels par les tissus stéroïdogéniques ou par leur apport exogène. Les gonadotrophines sont alors basses à l'état basal ainsi que lors de l'épreuve au GnRH.

Les pubertés sont dites isosexuelles si les signes pubertaires appartiennent au sexe génétique du patient (pilosité androgéno-dépendante dans le sexe masculin, développement mammaire et menstruations dans le sexe féminin) et hétérosexuelles dans le cas inverse. Les pubertés hétérosexuelles sont généralement indépendantes des gonadotrophines.

Étiologies

Les étiologies des pubertés précoces sont consignées sur le tableau 9.6.

La puberté précoce est le plus fréquemment féminine (prévalence 1/500 chez la fille, 1/500 chez le garçon), centrale et idiopathique.

Messages

- Les pubertés précoces dépendantes des gonadotrophines se caractérisent par une augmentation du volume des gonades, palpable pour les testicules, perceptible à l'échographie pour les ovaires, car la sécrétion de FSH est responsable de leur développement volumique.
- Dans les pubertés précoces, l'anamnèse et l'examen cutané (recherche de taches régulières et bilatérales et de neurofibromes pour la neurofibromatose et de taches unilatérales et irrégulières pour le syndrome de McCune-Albright) sont utiles.
- L'hamartome hypothalamique constitue un processus expansif non compressif, composé de neurones et de cellules grises au sein de la substance blanche. Il s'exprime par une puberté précoce très évolutive chez un sujet jeune. La visualisation à l'IRM d'une tumeur isodense à la matière grise avant et après injection de gadolinium, stable dans le temps dispense de la biopsie qui assoit le diagnostic des processus expansifs d'autre nature. Les connexions neuronales erratiques génèrent une comitialité, en général temporale, avec des absences, qui doivent être recherchées au besoin par vidéo-EEG sous peine de retentir sur le développement intellectuel de l'enfant. L'hamartome ne nécessite une ablation en milieu neurochirurgical extrêmement spécialisé que dans les cas de comitialité rebelle au traitement médical.
- Dans la puberté familiale par mutation du récepteur de LH et lors des tumeurs sécrétant de l'HCG, la modestie du développement testiculaire contraste avec l'intensité des signes pubertaires.
- Dans les pubertés indépendantes des gonadotrophines, les examens complémentaires permettent assez facilement d'établir le diagnostic étiologique : échographie pelvienne dans le sexe féminin, testiculaire dans le sexe

Tableau 9.6 **Étiologies des pubertés précoces.**

Maladie		**Indices éventuels**	**Épreuves diagnostiques**
Pubertés précoces dépendantes des gonadotrophines			
Causes organiques	Tumorales : gliome du chiasma, germinome, hamartome hypothalamique	± Neurofibromatose Absences comitiales	
	Malformatives : dysplasie septo-optique		IRM, fond d'œil
	Diverses : radiothérapie crânienne, trauma, méningites, encéphalites, hydrocéphalie		Anamnèse
Adoption internationale			Anamnèse
Tumeurs sécrétant HCG : choriocarcinome, hépatoblastome, tératome (médiastinal)		β-HCG	
Testotoxicose familiale		Réponse à GnRH diminuée	
Puberté précoce centrale idiopathique		Diagnostic d'élimination	
Pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines			
D'origine ovarienne	Kystes fonctionnels ovariens (féminisant)		Échographie
	Syndrome de McCune-Albright (féminisant)	Tache cutanée, dysplasie osseuse	Mutation somatique spécifique du gène *GNAS*
	Tumeur de la granulosa (féminisant)	Inhibine B	Échographie
	Tumeur cellule de Leydig (virilisant)		
D'origine testiculaire	Leydigiome (virilisant; féminisant)		Échographie
D'origine surrénalienne	Tumeur surrénalienne (virilisant)		Scanner, cortisol libre urinaire de 24 heures
	Forme non conventionnelle d'hyperplasie de la corticosurénale	Testostérone élevée, DHAS élevée 17-hydroxyprogestérone sous synacthène élevée	Séquençage du gène de la 21-hydroxylase
	Adrenarche exagérée		
Stéroïdes sexuels exogènes			Anamnèse

masculin, scanner (spiralé) surrénalien, 17-hydroxyprogestérone en cas de virilisation. Dans le syndrome de McCune-Albright, la mutation somatique spécifique du gène *GNAS* est plus fréquemment retrouvée dans le liquide de kyste ovarien ou dans une lésion osseuse que sur les lymphocytes ou dans les lésions cutanées.

- Chaque fois que possible, on recourt au traitement étiologique : traitement neurochirurgical et/ou radiothérapique d'une lésion intracrânienne; ablation d'une tumeur surrénalienne ou gonadique; ponction sous échographie d'un kyste ovarien volumineux (diamètre > 5 cm), sous peine d'une torsion d'annexe ou endocrinologiquement très actif; traitement par hydrocortisone d'une hyperplasie congénitale des surrénales dans sa forme non classique.
- Les pubertés précoces centrales nécessitent une consultation spécialisée. Elles sont justiciables d'un traitement par les analogues de GnRH à libération prolongée (D-triptoréline en injections intramusculaires : Décapeptyl® 3 mg, 50 µg/kg toutes les 3 semaines; leuprolide en injections sous-cutanées : Enantone® 3 mg, 50 µg/kg toutes les 3 semaines et Enantone® 11,25 mg, 150 µg/kg tous les 3 mois). Les indications du traitement peuvent être d'ordre psychologique ou somatique; en effet, la maturation osseuse excessive risque d'induire une réduction de la taille finale. Si la décision de traiter est facile à prendre dans les formes précoces très évolutives et à écarter dans les pubertés précoces non soutenues (le développement précoce isolé des seins ou *premature thelarche*, dont ne sait d'ailleurs s'il constitue une entité autonome ou une forme extrême d'un continuum évolutif), dans les formes intermédiaires l'indication ne saurait reposer que sur un faisceau d'éléments : vitesse de croissance, évolutivité clinique (stade pubertaire et notamment présence de menstruations), avance de l'âge osseux, réponse de LH lors de l'épreuve au GnRH. La décision

d'abstention thérapeutique ne dispense nullement d'une surveillance ultérieure de la croissance et de la maturation osseuse.

- Dans le syndrome de McCune-Albright, les inhibiteurs de l'aromatase, qui empêchent la transformation des androgènes en œstrogènes (létrozole, générique ou Femara®; anastrazol ou Arimidex®) assurent un traitement symptomatique de l'hyperœstrogénie.

Bibliographie

Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. Rev Reprod 1997; 2 : 105–12.

Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J, et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol 2011; 8 : 172–82.

Carel JC, Léger J. Clinical practice Precocious puberty. N Engl J Med 2008; 358 : 2366–77.

Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, et al. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 : 5225–32.

Edouard T, Raynal P, Yart A, Conte-Auriol F, Salles JP, Tauber M, et al. Nouveaux mécanismes moléculaires de l'insensibilité à l'hormone de croissance. Arch Pediatr 2008; 15 : 179–88.

Gueorguieva I, Weill J. Diagnostic actuel du déficit idiopathique en hormone de croissance de l'enfant. In : Médecine Clinique & Endocrinologie, Diabète; 2011, février. p. 1–6.

Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, et al. Antimullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 : 5003–10.

Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype : longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. Hum Reprod 2010; 25 : 3134–41.

Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants : from birth to final height. Pediatr Res 1995; 38 : 733–9.

Limal JM, Bonnet D, Le Bouc Y, Leheup B, Lyonnet S. Le syndrome de Noonan : une énigme. Arch Pediatr 1998; 5 : 715–8.

Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study : growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125 : 29–35.

Pienkowski C, Tauber M (Eds). Le syndrome de Turner Springer Verlag France; 2009.

Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents : evidence and theses. Horm Res Paediatr 2013; 26 : 51–67.

Rossignol S, Netchine I, Le Bouc Y. Epigenetics in Silver-Russel-Syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22 : 403–14.

Sävendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden : preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 : 213–7.

Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A, et al. Recent secular trends in pubertal timing : implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. Horm Res Paediatr 2012; 77 : 137–45.

Chapitre 10

Polyendocrinopathies auto-immunes

PLAN DU CHAPITRE

Les maladies endocriniennes apparaissent ordinairement isolées, se constituant aux dépens de tel ou tel glande ou parenchyme glandulaire. À côté des endocrinopathies tumorales multiples, favorisées par l'hérédité mais aussi des facteurs liés à l'environnement, un même individu est susceptible de développer des atteintes auto-immunes multiples des glandes endocrines. Elles constituent les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 et 2 que l'on distingue en fonction de l'âge de leur survenue, de leur présentation, enfin de facteurs pathogéniques et de leurs pronostics différents. On doit souligner que le terme de polyendocrinopathies auto-immunes est imparfait, car ces situations affectent aussi d'autres organes ou tissus.

Polyendocrinopathies auto-immunes de type 1 (ou syndrome APECED)

C'est une situation rare, à début pédiatrique, ordinairement caractérisée par la triade de Whitaker : candidose cutanéomuqueuse, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale. Le terme d'APECED *(autoimmun polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy)* qui désigne aussi ces situations introduit la notion possible mais contingente d'une dystrophie ectodermique affectant les ongles, la cornée, le cristallin…

L'affection est autosomique récessive, touchant un sujet sur quatre des fratries atteintes. Elle est liée à une anomalie du gène *AIRE (AutoImmune REgulator)*, lequel au niveau thymique et périphérique contrôle la tolérance vis-à-vis des lymphocytes autoréactifs (capables d'agir sur les propres constituants de l'individu).

La prévalence en France a pu être estimée à un individu sur 500 000. Elle apparaît plus fréquente en Finlande, en Norvège, chez les juifs iraniens, chez les Sardes, ce qu'un effet fondateur ou la consanguinité favorisent.

Évaluation clinique

L'affection se révèle ordinairement durant la première enfance (avant l'âge de 7 ans), souvent par une candidose, parfois limitée, plus souvent sévère affectant : la peau; les muqueuses buccales, digestives, génitales; les ongles. Elle est ordinairement sensible aux antimycosiques, mais s'avère pénible et récidivante.

L'hypoparathyroïdie survient avant l'âge de 10 ans. Elle précède ordinairement l'insuffisance surrénale, révélée par un déficit en cortisol ou en aldostérone.

Cette triade symptomatique (Whitaker) est extrêmement suggestive de la maladie.

Les autres manifestations sont moins communes, progressivement constituées au fil des années et des décennies : hypogonadisme surtout féminin, déficit thyréotrope et hypophysaire, parfois diabète sucré, parfois malabsorption intestinale, gastrite atrophique, hépatite auto-immune, surtout vitiligo et pelade souvent décalvante ou universelle. Les kérato-conjonctivites, les atteintes dentaires et unguéales de pathogénie complexe caractérisent l'atteinte ectodermique (figures 10.1 et 10.2).

D'autres atteintes viscérales sont possibles dont les atteintes rénales, bronchiolaires, hématologiques. L'atrophie splénique suspectée par la présence de corps de Howell-Jolly est authentifiée par l'échographie et contribue aux infections. Elle justifie la vaccination antipneumococcique.

La sévérité évolutive de la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEAI-1), les contraintes physiques, psychologiques, sociales de la maladie sont majeures (figures 10.3 et 10.4).

Évaluation immunologique

Une grande diversité d'auto-anticorps est présente au cours de la polyendocrinopathie auto-immune de type 1, souvent précessive de l'apparition clinique des atteintes viscérales. Les auto-antigènes impliqués et les auto-anticorps détectés sont fréquemment originaux, comme les anticorps



Figure 10.1 **Mycose unguéale au cours d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 1.**



Figure 10.2 **Altérations dentaires chez une patiente souffrant de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 avec hypoparathyroïdie.**



Figure 10.3 **Alopécie aves pelade universelle chez un sujet atteint de polyendocrinopathie auto-immune de type 1.** Le sujet atteint d'hypoparathyroïdie, d'insuffisance surrénale et d'encéphalopathie auto-immune, est décédé de leucémie aiguë à grands lymphocytes.

anti-NALP5 dans les déficits parathyroïdiens, les anticorps anti-21-hydroxylase mais aussi dirigés contre l'enzyme de clivage dans l'insuffisance surrénale, les anticorps anti-GAD dans les malabsorptions, anti-KCNRG dans les atteintes bronchiolaires.



Figure 10.4 **Patiente ayant constitué à l'âge de 4 ans une hypoparathyroïdie, à 6 ans une mycose unguéale, une alopécie à 12 ans, une insuffisance ovarienne à 14 ans, une insuffisance surrénale aiguë à 21 ans, une maladie de Biermer à 29 ans, un diabète sucré de type 1 à 34 ans, une hépatite auto-immune sévère résolutive sous immunosuppresseurs à 38 ans.**

Encadré 10.1 **Critères justifiant la détection d'une anomalie du gène *AIRE***

- Soit deux des trois critères majeurs du diagnostic (triade de WHITAKER) :
  - candidose
  - hypoparathyroïdie
  - insuffisance surrénale
- Soit un des trois critères chez un sujet apparenté

Les mutations ne sont expressives cliniquement qu'en cas d'homozygotie ou de double hétérozygotie.

La présence d'anticorps anti-interféron est habituelle. On détecte aussi des anticorps dirigés contre l'interleukine 17, spécifiquement impliquée dans les défenses contre les mycoses.

Évaluation génétique

Les critères qui justifient la détection du gène *AIRE* sont précisés dans l'encadré 10.1. Plus de 50 mutations affectant le gène *AIRE* ont été décrites, dont certaines très typiques des populations finlandaises, britanniques, sardes. En France, la mutation britannique prédomine.

Traitement

Il consiste avant tout en la correction des désordres métaboliques et hormonaux : compensation vitamino-calcique des hypoparathyroïdies, substitution hormonale des insuffisances surrénales ou gonadiques, thyroïdiennes. Une sensibilité accrue aux minéralocorticoïdes est possible, majorant le risque d'hypertension artérielle et d'hypokaliémie chez les sujets substitués.

La nécessité du recours aux antifongiques (amphotéricine B, kétoconazole, fluconazole, triconazole) et aux anti-

biotiques est habituelle. La vaccination antipneumococcique est indispensable en cas d'atrophie splénique.

L'indication de médications immunosuppressives (azathioprine, ciclosporine, méthotrexate, rituximab) est à discuter dans les formes sévèrement évolutives, en sachant qu'elles peuvent elles-mêmes dramatiquement aggraver le risque infectieux.

Pronostic

L'affection est grave. Sa sévérité est liée au nombre des manifestations présentes (entre une et dix). Certaines variétés de mutations prédisposent aux candidoses, alopécies… La coïncidence d'une prédisposition HLA aux maladies auto-immunes majore la sévérité de la maladie. Le retentissement sur le confort de vie est majeur. Les infections associées, les hépatites, les complications liées à l'hypoparathyroïdie et au diabète, l'atteinte rénale expliquent l'amputation de l'espérance de vie. Des tumeurs de la sphère buccale ou digestive, siège des infections chroniques, sont possibles, de même que les leucémies aiguës à grands lymphocytes.

Polyendocrinopathies auto-immunes de type 2

Les polyendocrinopathies auto-immunes multiples de types 2 (PEAI-2) sont plus communes. Elles affectent environ 150 individus sur 100 000. Elles prédominent largement dans le sexe féminin (3/1), se révèlent principalement par une atteinte thyroïdienne, un diabète sucré insulinoprive, parfois aussi la maladie d'Addison, une insuffisance ovarienne prématurée (encadré 10.2). La maladie se complète progressivement au fil des années et des décennies.

Le risque de transmission est complexe et multifactoriel. Il implique d'abord une liaison avec le système majeur d'histocompatibilité (HLA) codé par des gènes portés par le chromosome 6. Une liaison forte avec certains haplotypes a été observée, notamment DR3, DR4, DRB1-0302, DQB1-0201, tandis qu'HLA DR2 apparaît protecteur. D'autres gènes interviennent, comme *CTL-4* (*Cytotoxic T Lymphocyte antigene* 4 porté par le chromosome 2) impliqué dans la présentation d'antigènes ou *MIC-A* (*MHC class 1 chain-related A*), et *PTPN-22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor 22)* sur le chromosome 1. Leur détermination est réservée aux enquêtes épidémiologiques et pathogéniques, et en pratique n'a pas d'indication pour la gestion des formes familiales. Il faut souligner que la transmission polygénique apparaît parfois en formes autosomiques dominantes, mais avec une pénétrance incomplète, une concordance médiocre chez les jumeaux, ce qui suggère l'intervention de facteurs d'environnement (infections bactériennes et virales, grossesse, introduction de cytokines…). Un déséquilibre entre les sous-populations effectrices et régulatrices de lymphocytes T constitue un déterminant important de la survenue des PEAI-2.

Encadré 10.2 Prévalence des atteintes endocriniennes dans le PEAI-2 dans une population de 360 sujets

- Thyropathies auto-immunes 66 %
- Diabète sucré 61 %
- Maladie d'Addison 19 %
- Insuffisance gonadique 5 %
- Vitiligo 20 %
- Alopécie 6 %
- Maladie de Biermer 5 %

D'après Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes : immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab *2003 ; 88 : 2983–92.*

Évaluation clinique et biologique

Les atteintes débutent en général à l'âge adulte, se complètent au cours des 3e et 4e décennies. La survenue chez l'enfant ou au-delà de la soixantaine est possible mais rare.

Thyropathies auto-immunes et diabète sucré sont présents dans la moitié à trois quarts des cas. La maladie d'Addison s'observe en gros chez 20 % des patients. Les autres manifestations endocriniennes sont plus rares : insuffisance ovarienne prématurée responsable d'infertilité ou de ménopause précoce, et hypopituitarisme antérieur. L'hypoparathyroïdie est très rare dans cette variété de polyendocrinopathie. La survenue de candidose doit faire douter du diagnostic de PEAI-2. Des atteintes non endocriniennes sont habituelles : vitiligo, alopécie, myasthénie, maladie cœliaque (notamment en association avec le diabète sucré), maladie de Biermer précocement dépistée par l'hypergastrinémie, anémie hémolytique auto-immune…

Les associations les plus traditionnelles sont celles de l'insuffisance surrénale et de l'hypothyroïdie (syndrome de Schmidt, ou syndrome de Carpenter lorsque coïncide aussi le diabète sucré), du diabète insulinoprive et de la maladie cœliaque. Le risque d'insuffisance ovarienne conduit à suggérer chez les sujets exposés à ne pas trop retarder l'âge des grossesses, dès que le projet apparaît raisonnable.

Les altérations cellulaires précèdent l'apparition des auto-anticorps circulants, eux-mêmes potentiellement prédictifs des manifestations cliniques. Toutefois l'opportunité réelle de la détection des auto-anticorps (anti-TPO, anti-21-hydroxylase, anti-GAD) apparaît incertaine en l'absence de recommandations d'un traitement préventif (tableau 10.1).

Certaines coïncidences s'avèrent de prise en charge difficile : diabète sucré et insuffisance surrénale ou pituitaire du fait des risques accrus d'accès hypoglycémiques sous traitement insulino-sécréteur ou insuline.

Dans les situations rares de formes à début précoce, un retard de croissance conduit à évoquer une hypothyroïdie ou un déficit en hormone de croissance. L'hypothyroïdie réduit les besoins en insuline et augmente l'insulino-sensibilité. L'instauration d'un traitement substitutif par la lévothyroxine augmente les besoins en insuline. Elle peut aussi démasquer une insuffisance surrénale, et favoriser la décompensation des patients substitués : en effet, l'hormone thyroïdienne majore la clairance métabolique du cortisol et favorise sa dégradation. Il faut savoir que des valeurs accrues de TSH sont possibles lors de la découverte d'une insuffisance surrénale, simplement imputables à la carence

Tableau 10.1 **Marqueurs immunologiques des manifestations cliniques des PEAI-2.**

Maladie	Anticorps
Thyroïdites lymphocytes	Anti-TPO (anti-Tg)
Maladie de Basedow	Antirécepteur de TSH
Diabète insulinoprive	Anti-GAD, IA2
Maladie d'Addison	Anti-21-hydroxylase
Hypogonadisme	Anti-17-hydroxylase, CYP450
Hypopituitarisme antérieur	?
Hypoparathyroïdie	Antirécepteur du calcium
Gastrite atrophique	Anticellules pariétales gastriques
Maladie cœliaque	Antitransglutaminase (sauf déficit en IgA) Anti-endomysium
Vitiligo	Antityrosinase
Alopécie	Antityrosine–hydroxylase

en glucocorticoïdes, susceptibles de se réduire sous hydrocortisone, et n'ont pas nécessairement la signification d'une atteinte primitive de la thyroïde.

La maladie de Basedow peut à elle seule altérer la tolérance glycémique. En cas d'association au diabète sucré (3 % des cas), l'équilibre glycémique est d'obtention plus difficile si le niveau des concentrations des hormones thyroïdiennes fluctue. L'hyperthyroïdie peut décompenser une insuffisance surrénale. En cas de carence martiale, il faut évoquer les ménorragies, que favorisent les troubles de l'ovulation et l'insuffisance lutéale liées à l'hypothyroïdie ; y contribuent aussi les altérations des fonctions d'hémostase, fréquentes au cours des thyropathies auto-immunes. La carence en fer peut aussi provenir d'une malabsorption du fait d'une maladie cœliaque, d'une gastrique atrophique prébiermerienne déterminant une hypochlorhydrie (le fer est absorbé au niveau du grêle proximal en milieu acide).

En cas de troubles cognitifs, une enquête psychométrique se justifie, car des altérations sont possibles.

Traitement

Les patients ordinairement bénéficient remarquablement de la correction symptomatique des déficits hormonaux : substitution des hypothyroïdies par la lévothyroxine (ordinairement 1,6 à 1,7 µg/kg/j chez l'adulte jeune), en cas de maladie d'Addison apport d'hydrocortisone et de 9-alpha-fluorohydrocortisone, éventuellement complémenté par la DHA chez la femme jeune. Le diabète sucré est de maniement plus délicat et nécessite souvent le recours à l'insulinothérapie. Les insuffisances ovariennes prématurées conduisent aux traitements substitutifs qui assurent une féminisation parfaite et préviennent la raréfaction osseuse, mais ne réduisent pas le drame que constitue l'infertilité. La coïncidence de la maladie cœliaque impose le régime sans gluten dont l'application s'avère particulièrement délicate chez le diabétique. Les gastrites atrophiques liées à la maladie de Biermer nécessitent une surveillance endoscopique digestive qu'on recommande tous les 2 ans pour détecter les tumeurs liées au développement des cellules ECL *(entero chromafin like)* plutôt qu'aux épithéliomas gastriques ; l'instauration des injections intramusculaires de cyanocobalamine (vitamine B12 = 1000 µg/mois) s'avère nécessaire dès que la valeur de la vitaminémie B12 se réduit afin de prévenir l'anémie et les troubles neurologiques carentiels.

L'hypoparathyroïdie et l'insuffisance pituitaire nécessitent des traitements conventionnels.

Dépistage

Chez les sujets atteints de PEAI-1 et aussi chez les apparentés, s'impose le repérage des endocrinopathies avant tout par l'information clinique : prévenir que toute symptomatologie anormale – notamment un amaigrissement, une fatigue, des troubles digestifs, une aménorrhée, une fatigabilité… – peut procéder d'un désordre auto-immun, notamment thyroïdien, pancréatique, hypophysaire, ovarien. Des déterminations biologiques sont possibles chez les sujets à haut risque (encadré 10.3).

La détermination des groupes tissulaires HLA, l'initiation de médications à visée immuno-modulatrice n'apparaissent pas ordinairement justifiées.

En conclusion, il convient de bien retenir la distinction des différentes caractéristiques des PEAI-1, à début pédiatrique, monogéniques, mettant en jeu le pronostic vital, et les PEAI-2 beaucoup plus communes, polygéniques, invalidantes, mais en définitive assez accessibles aux thérapeutiques symptomatiques (tableau 10.2).

Encadré 10.3 **Dépistage au cours des PEAI**

Déterminations biologiques possibles chez les sujets atteints de PEAI-2 ou les apparentés pour la détection des manifestations de la maladie, à envisager par exemple annuellement ou plus rapidement en cas de difficultés cliniques :

- glycémie
- TSH
- ACTH
- gastrine
- autres :
  - anti-GAD 65
  - anti-TPO
  - anti-21-hydroxylase
  - antitransglutaminase

Tableau 10.2 **Caractéristiques comparatives des PEAI-1 et 2.**

	PEAI-1	PEAI-2
Fréquence	Très rare	Fréquente
Âge habituel de début	Petite enfance	Adulte
Liaison génétique	Gène *AIRE*	Système HLA
Mode de transmission	Autosomique récessif Parents habituellement sains, un enfant sur quatre atteint	Autosomique dominant Au moins un parent atteint, un enfant sur deux atteint
Facteurs favorisants	Consanguinité	Sexe féminin
Manifestations habituelles	Triade de Whitaker : – candidose – hypoparathyroïdie – insuffisance surrénale	Thyropathies auto-immunes Diabète sucré Insuffisances surrénales Insuffisance ovarienne
Autres atteintes	Vitiligo Pelade Malabsorption intestinale Insuffisance ovarienne Insuffisance hypophysaire Thyroïdite auto-immune Diabète sucré (rare) Atteinte rénale Atteinte bronchiolaire Asplénie	Vitiligo Pelade Maladie de Biermer Maladie cœliaque Myasthénie

Bibliographie

Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes : immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 2983–92.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2068–79.

Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. Quaterly Medical Review Presse Med 2012 ; 41 : e663–70.

Proust-Lemoine E, Saugier-Veber P, Wémeau JL. Polyglandular autoimmune syndrome type I. Quaterly Medical Review Presse Med 2012 ; 41 : e651–62.

Tumeurs endocriniennes multiples

PLAN DU CHAPITRE

Ordinairement sporadiques et solitaires, les tumeurs endocriniennes sont parfois multiples, organisées en états syndromiques auxquels prédisposent des particularités génétiques. La caractérisation des mutations responsables de ces situations a constitué un progrès décisif de la cancérologie endocrinienne. Elle a permis précocement le repérage des sujets exposés à la maladie, a conduit à des programmes de surveillance, parfois à la mise en place de traitements précoces ou préventifs d'une exceptionnelle efficacité.

Les entités les plus emblématiques sont constituées par les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 1 et 2. Mais les phacomatoses (maladies de von Recklinghausen et de von Hippel-Lindau), le syndrome de Carney, la maladie de Li-Fraumeni constituent d'autres états qui prédisposent aux tumeurs endocriniennes.

On fera ici aussi allusion aux tumeurs carcinoïdes du fait de leurs localisations multiples, même si elles n'ont pas de support génétique et de caractère familial établi.

Néoplasies endocriniennes multiples de type 1

Elle est parfois désignée sous le nom de syndrome de Wermer qui l'a identifiée en 1954. La prévalence est évaluée à 1/20 000. C'est une affection autosomique dominante liée à une altération du gène suppresseur de tumeur : gène de la ménine, porté par le chromosome 11. L'affection atteint également les hommes et les femmes. Elle est maintenant fréquemment reconnue chez l'adulte jeune, l'adolescent et même l'enfant.

Clinique

Hyperparathyroïdie primaire

C'est la manifestation la plus précocement reconnue, présente chez 95 % des sujets diagnostiqués. L'hypercalcémie est souvent découverte avant l'âge de 20 ans, ordinairement liée à une hyperplasie diffuse des quatre parathyroïdes ou même de glandes surnuméraires, même si les adénomes uniques ou multiples sont possibles. L'hypertrophie glandulaire est asynchrone, quelquefois volumineuse, et souvent récidivante après chirurgie partielle. En l'absence de reconnaissance de l'hyperparathyroïdie ou de la NEM-1, et de prise en charge thérapeutique chirurgicale, les sujets sont exposés aux complications, notamment aux lithiases rénales récidivantes, à la raréfaction osseuse.

Tumeurs endocrines duodénopancréatiques et gastriques

Les gastrinomes se constituent dans « le triangle des gastrinomes » : surtout à partir de la paroi duodénale juxtapancréatique, mais aussi au sein de la tête, du corps et même de la queue du pancréas. Ils sont présents chez 20 à 50 % des patients, s'avèrent malins dans un tiers des cas. Méconnus, ils conduisent au syndrome de Zollinger-Ellison faits d'ulcères gastroduodénaux multiples récidivants et de diarrhée.

Les insulinomes s'observent chez environ 10 % des NEM-1, révélés par des hypoglycémies organiques. Ils sont liés à des atteintes plurifocales et parfois pluri-sécrétantes, ce qui conduit à recommander des pancréatectomies larges, corporéo-caudales, voire subtotales ou totales.

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Les glucagonomes, vipomes, Ppomes, somatostatinomes sont possibles, toutefois plus rares que les tumeurs pancréatiques non fonctionnelles. Ces dernières sont dépistées chez plus de la moitié des individus génétiquement prédisposés, évaluées par la tomodensitométrie, l'écho-endoscopie, la scintigraphie à l'octreoScan® et la TEP. Elles conduisent à des interventions préventives, en raison de leur potentiel malin dès que leur taille et leur évolutivité le justifient.

Adénomes hypophysaires

Ce sont d'abord les prolactinomes souvent volumineux, parfois agressifs, présents chez 20 à 40 % des sujets atteints. Les autres adénomes somatotropes, corticotropes, thyréotropes sont possibles mais plus rares. L'IRM peut aussi dépister des adénomes non fonctionnels.

Atteintes surrénaliennes

Elles consistent en des adénomes ou des hyperplasies nodulaires de la corticosurrénale, présents chez 1/5e à 1/3 des patients. Elles peuvent s'exprimer sous forme d'hyperaldostéronisme primaire, de syndrome de Cushing.

Tumeurs endocrines thymiques et bronchiques

Elles s'observent dans moins de 10 % des cas, souvent tardives, longtemps méconnues ou révélées par des signes d'irritation bronchique ou un syndrome médiastinal. Elles sont parfois sécrétantes, ont un potentiel malin, constituent des causes de décès. L'atteinte bronchique prédomine dans le sexe féminin, alors que les tumeurs thymiques sont plus fréquentes chez l'homme.

Autres atteintes

Les goitres sont présents chez 20 % des sujets prédisposés, ce qui est une prévalence sans doute supérieure à celle des populations témoins. Les lipomes, et parfois d'autres manifestations cutanées (collagénomes, angiofibromes…), ne sont pas rares. La présence de méningiomes, de sarcomes musculaires a aussi été signalée.

Liaison génétique

Elle implique des modifications du gène de la ménine, localisé en 11q13. La détection des mutations germinales est à confier à un laboratoire spécialisé. Si la mutation n'est pas détectée sur les régions codantes, elle doit être complétée par la recherche de délétions partielles ou totales, l'analyse des haplotypes du locus NEM-1 ou de gènes candidats connus.

Prise en charge thérapeutique

Hyperparathyroïdie

La chirurgie constitue le traitement de choix, à confier à des chirurgiens très spécialisés : parathyroïdectomie subtotale (d'au moins 3,5 glandes) avec thymectomie par voie cervicale. En cas de récidive, la totalisation chirurgicale ou l'utilisation de calcimimétiques (Mimpara®) est à discuter.

Tumeurs duodénopancréatiques et gastriques

La chirurgie de principe du gastrinome sous-muqueux ou l'utilisation au long cours d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) sont controversées. La chirurgie des tumeurs plus invasives est à envisager. En cas d'inopérabilité, les IPP et les analogues de la somatostatine sont à prescrire de façon prolongée.

Les insulinomes bénéficient idéalement de la chirurgie large et, en cas d'impossibilité du traitement par diazoxide, des analogues de la somatostatine.

Pour les tumeurs non fonctionnelles, la chirurgie est recommandée pour les tumeurs de plus de 1 cm et/ou évolutives lors des réévaluations après 6 ou 12 mois.

Les tumeurs malignes sécrétantes ou non fonctionnelles non guéries par la chirurgie conduisent à discuter l'utilisation des analogues de la somatostatine, les thérapeutiques moléculaires ciblées (sunitinib, everolimus), la chimiothérapie antimitotique (streptozotocine) ou les radiothérapies métaboliques.

Tumeurs hypophysaires

Leur prise en charge thérapeutique correspond à des schémas conventionnels : dopaminergiques ou somatostatinergiques, chirurgie par voie trans-sphénoïdale, voire radiothérapie.

Tumeurs surrénales

Fonctionnelles ou non fonctionnelles, elles répondent aussi aux prises en charge traditionnelles (encadré 11.1).

Encadré 11.1 Recommandations pour la prise en charge des NEM-1

- Patients et familles sont à confier à des équipes pluridisciplinaires spécialisées (comportant cliniciens, chirurgiens, imageurs, anatomopathologistes, psychologues et généticiens orientés).
- Recherche génétique : elle s'adresse aux patients et à leurs apparentés au 1er degré. Elle s'effectue à l'occasion de consultations spécialisées, dès l'âge de 5 ans.
- Dépistage des localisations :
  - détermination annuelle de la calcémie et de la PTH
  - mesure annuelle de PRL et IGF-1
  - IRM hypophysaire tous les 3 ou 4 ans
  - détermination annuelle de glycémie, chromogranine A, gastrine, glucagon, éventuellement du VIP, PP
  - TDM ou IRM abdominales et thoraciques tous les 2 ou 3 ans

Néoplasies endocriniennes multiples de type 2

Elles ont été individualisées plus tardivement (Sipple en 1961 et Gorlin en 1968). Elles sont également à transmission autosomique dominante. Elles sont liées à des mutations du gène *RET* sur le chromosome 10 dont les différentes variétés génotypiques modifient la présentation phénotypique et le pronostic. Leur prévalence est proche de 1/5 000.

Clinique

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) constitue l'élément constant des trois variétés de présentation de la maladie.

NEM-2A ou syndrome de Sipple

Elle représente plus de deux tiers des cas. Le cancer médullaire détermine une tumeur thyroïdienne sous forme d'un nodule de la partie externe du lobe thyroïdien, parfois d'un goitre plurinodulaire. L'association à la diarrhée, à des flushes est possible. Histologiquement, le cancer est ordinairement pluricentrique, s'associant à une hyperplasie des cellules C. L'accroissement de la calcitonine, de l'ACE constitue des marqueurs diagnostiques et pronostiques importants de la maladie.

Le phéochromocytome s'observe dans près de 50 % des cas, bilatéral trois fois sur dix. Il est parfois synchrone, plus rarement précessif. Sa détection est indispensable avant tout geste chirurgical pour le CMT, puis lors de la surveillance.

L'hyperparathyroïdie primaire est de reconnaissance plus tardive, souvent liée à un adénome. On l'observe dans environ 10 % des cas.

Un signe mérite attention : le prurit interscapulaire lié à la notalgia ou lichen amyloïde, présent sous forme d'une zone hyperpigmentée et parfois précessif de toute autre manifestation dans les familles atteintes. Des cas d'occlusion néonatale liée à une pseudo-maladie de Hirchsprung sont possibles dans certaines familles.

NEM-2B ou syndrome de Gorlin

La NEM-2B ou syndrome de Gorlin est rare (5 % des cas), rapidement évolutive, de pronostic sévère.

Elle est particulière par le morphotype marfanoïde des sujets atteints, la présence de ganglioneuromes au niveau des lèvres, de la langue, parfois des paupières. L'hyperparathyroïdie primaire est absente, sans doute en raison de la rapidité d'évolution.

Cancer médullaire familial isolé

Le cancer médullaire familial isolé constitue un diagnostic d'élimination, évoqué lorsqu'aucune atteinte extrathyroïdienne ne s'est manifestée.

Diagnostic génétique

Il est commode, permis par la détection de mutations du gène *RET* situé en 10q11.2 qui code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase.

Une mutation germinale est présente dans près de 100 % des cas des NEM-2A au niveau du codon 8 à 16 du gène *RET*. Les plus courantes sont situées dans l'exon 11 (codon 634), aussi dans l'exon 10.

Soulignant la corrélation génotype–phénotype, des mutations des NEM-2B se situent alors plutôt dans le domaine intracellulaire du gène (exon 16 surtout).

Les différentes atteintes des NEM-1 et 2 et des CMT familiaux sont résumés dans le tableau 11.1.

Traitement

Le traitement du CMT est confié à des chirurgiens très spécialisés pour la thyroïdectomie totale, le curage ganglionnaire, notamment du compartiment central du cou, et latérocervical voire bilatéral.

Le traitement des phéochromocytomes et des hyperparathyroïdies répond à des schémas traditionnels.

Préventivement, est recommandée la thyroïdectomie totale chez les enfants de 5 à 3 ans porteurs de la mutation prédisposant au CMT, voire même avant l'âge de 6 mois en cas de prédisposition génétique à NEM-2B.

Néoplasies liées aux phacomatoses

Les phacomatoses sont des maladies génétiques caractérisées par la présence de taches cutanées (φακος = tache ou lentille). Elles dérivent du neuro-ectoderme ce qui explique la coïncidence fréquente d'une atteinte nerveuse et d'une participation des crêtes neurales d'où dérivent les cellules chromaffines productrices des catécholamines.

Tableau 11.1 **Atteintes endocriniennes et générales des NEM-1 et 2.**

	Siège	Prévalence	Anomalie génétique
NEM-1	Parathyroïdes Tumeurs gastroduodénopancréatiques Adénomes hypophysaires Autres lésions endocriniennes : – *corticosurrénale* – *thyroïde* – *carcinoïde* – *testicule, ovaire* Atteintes non endocriniennes : – *lipomes multiples* – *maladie de Ménétrier*	90 % 30–60 % 20–40 % 20–30 % 20 % 5 % 1 % 5 % 1 %	Mutation du gène de la ménine
NEM-2A	Cancer médullaire de thyroïde Phéochromocytome Parathyroïdes Atteintes non endocriniennes : notalgia	100 % 50 % 20 %	Mutation du gène *RET*
NEM-2B	Cancer médullaire de thyroïde Phéochromocytome Atteintes non endocriniennes : – *dysmorphie marfanoïde* – *ganglioneuromatose*	100 % 50 % 5 %	Mutation du gène *RET*
CMT familial	Cancer ou hyperplasie des cellules C	100 %	Mutation du gène *RET*

Endocrinopathie de la maladie de von Recklinghausen

La neurofibromatose de type 1 est reconnue dès l'inspection par la présence de taches café au lait en nombre suffisant, à limites nettes, de nombreux neurofibromes cutanés (figure 1.11b, chapitre 1), parfois d'hamartome de l'iris (nodule de Lisch). Des tumeurs nerveuses, notamment des neurinomes (des troncs nerveux, ou des racines susceptibles de se prolonger « en sablier » dans le canal médullaire), des gliomes (particulièrement du chiasma optique), des anomalies squelettiques (avec macrocéphalie, déformation des membres) sont à redouter. Le phéochromocytome est présent dans 1 % des cas. Des cancers papillaires de la thyroïde sont fréquents, à différencier notamment de neurinomes intrathyroïdiens. Des cancers médullaires, des carcinoïdes, notamment péri-ampullaires, ont aussi été décrits.

La multiplicité des mutations germinales du gène *NF1* codant pour la neurofibromine ne conduit pas à recommander un diagnostic génétique, d'autant que les néomutations sont fréquentes et que les données cliniques suffisent à la reconnaissance de la maladie.

La neurofibromatose de type 2 est beaucoup plus rare, possède surtout un tropisme neurologique central.

Endocrinopathies de la maladie de von Hippel-Lindau

La maladie est de plus en plus fréquemment reconnue, notamment dans l'évaluation des phéochromocytomes surrénaux, souvent familiaux et bilatéraux (20 % des patients). Les tumeurs du pancréas (10 à 20 % des cas), ordinairement non fonctionnelles, non dénuées de potentiel malin, ne sont pas rares. La coïncidence de tumeurs de la surrénale et du pancréas conduit à évoquer d'emblée cette situation.

Les autres manifestations sont plus traditionnelles : hémangioblastome cérébelleux et médullaire, hémangioblastome rétinien, cancers kystiques du rein, kyste de l'épididyme, tumeur du sac endolymphatique.

Il existe une très forte liaison avec des mutations du gène VHL situé en 3p 25.26.

Endocrinopathies des autres phacomatoses

Pour lever toute ambiguïté, au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville, des angiomyolipomes du rein existent. Mais ceux-ci ne sont pas à confondre avec les myélolipomes des surrénales qui n'ont pas de support génétique établi. Les atteintes glandulaires (hypophysaires, surrénales, thyroïdiennes) sont possibles, mais rares dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Des phéochromocytomes ont été rapportés au cours de l'angiomatose encéphalo-trigéminée de Sturge-Weber-Krabbe.

Endocrinopathies du syndrome de McCune-Albright

Le syndrome de McCune-Albright est très rare (prévalence 1/100 000 ou 1/1 000 000), lié à des mutations somatiques du gène *GNAs* codant pour les protéines de liaison (Gs α), amplifiant la transmission du message hormonal.

La puberté précoce constitue la manifestation emblématique du syndrome. Mais l'affection peut aussi être responsable d'hyperthyroïdie, d'acromégalie, d'un syndrome de Cushing, d'une hyperphosphaturie.

Le diagnostic génétique n'est guère disponible, du fait du mosaïcisme et du caractère post-zygotique des mutations. Mais la maladie peut être suffisamment reconnue du fait de la coïncidence de taches cutanées pigmentées, à bords déchiquetés, partant ordinairement de la ligne médiane (voir figure 1.11a, d'une dysplasie fibreuse des os, déformante et invalidante.

Endocrinopathies des syndromes de Li-Fraumeni et de Beckwith-Wiedeman

Le syndrome de Li-Fraumeni est une affection autosomique dominante, liée à une mutation germinale inactivatrice du gène *p53* suppresseur de tumeur, plus rarement de gènes des kinases codant pour la phosphorylation de *p53*. L'affection est responsable dès le plus jeune âge de tumeurs multiples : sarcome, cancer du sein, leucémie et corticosurrénalome malin (2 à 3 % des cas). Une mutation particulière est responsable de la haute prévalence des corticosurrénalomes de l'enfant au sud du Brésil.

En l'absence de syndrome de Li-Fraumeni, le diagnostic de syndrome de Beckwith-Wildeman lié à la surexpression d'IGF-2 (mutation du gène 11p15) est aussi évoqué au cours des corticosurrénalomes malins de l'enfant.

Endocrinopathies du complexe de Carney

L'affection a été décrite en 1985 par l'anatomopathologiste de la Mayo Clinic comme l'association de myxome, de pigmentation cutanée et d'hyperactivité endocrinienne.

Elle est souvent révélée par un syndrome de Cushing d'expression discrète et lente, liée à une hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales. Elle peut déterminer aussi des tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes, des tumeurs testiculaires de Sertoli à larges cellules calcifiées, des adénomes somatotropes. L'examen cutané est susceptible de détecter des lentigines, notamment au niveau du visage, des myxomes cutanés (figure 11.1), des nævus bleus. Les myxomes cardiaques uniques ou multiples sont à rechercher systématiquement.

L'affection est transmise sur un mode autosomique dominant, liée à une mutation du gène *PRKAR1A* situé en 17q22-24, codant pour une sous-unité régulatrice de la protéine kinase A.

Carcinoïdes

Initialement individualisées au niveau digestif, pour les distinguer des autres tumeurs intestinales en raison de leur meilleur pronostic et de leur spécificité anatomopatho-





Figure 11.1 Manifestations cutanées liées au complexe de Carney. a. Lentigines de la lèvre supérieure constituées de taches pigmentées de coloration brunâtre ou noirâtre, de petites dimensions, de siège ordinairement péri-orificiel. **b.** Myxomes cutanés sous forme de papules opalescentes de petite dimension. Ces lésions permettent précocement de repérer les sujets exposés. *Source : J Bertherat, Ann Endocrinol, 2010.*

Tableau 11.2 **Tumeurs carcinoïdes : classification topographique en fonction de leur développement à partir de l'intestin primitif.**

Origine	Siège	Prevalence
Foregut ou intestin antérieur	Pharynx, trachée, bronche Œsophage Estomac Duodéno-pancréas Jéjunum	30 % < 1 % 2–4 % 3 % 3 %
Midut ou intestin moyen	Iléon Appendice Cæcum	10 % 45 % 2 %
Hindgut ou intestin postérieur	Côlon Rectum	2 % 10 %

logique, les tumeurs carcinoïdes désignent en réalité des tumeurs constituées aux dépens des cellules neuroendocrines productrices de sérotonine. Elles représentent 1 % de tous les cancers.

Localisation

Elle est traditionnellement liée à leur l'origine à partir de l'intestin primitif (tableau 11.2).

Les tumeurs carcinoïdes se constituent aux dépens de la bronche (30 % des cas) ou de l'ensemble du tractus digestif (50 % des cas), notamment au niveau de l'intestin grêle, du côlon, de l'appendice (1 % des pièces d'appendicectomie). Elles se développent aussi à partir du pancréas, de l'ovaire.

Clinique

La révélation précoce de la tumeur est rare : détection par radiographie thoracique d'un nodule pulmonaire, épisode subocclusif lié à un syndrome de Koenig.

Plus tardivement au stade de métastases hépatiques, l'absence de dégradation hépatique de la sérotonine explique la survenue d'un syndrome carcinoïde : épisodes de flushs sous forme d'accès de vasodilatation avec impression de chaleur, déclenchés par la prise de certains aliments notamment d'alcool, et suivis de diarrhée. À la longue la répétition des flushs explique la constitution de télangiectasies du visage et d'un retentissement vasculaire tricuspidien. Le syndrome carcinoïde est également possible en l'absence de métastases hépatiques au cours des tumeurs carcinoïdes de l'ovaire.

Troubles vasomoteurs d'origine hormonale

Bien distinguer cliniquement :

- les flushs : accès de vasodilation avec impressions de chaleur, sueurs, surtout diurnes, influencées par l'alimentation, typiquement suivies de diarrhée. Ils sont liés à la libération dans le sang circulant de sérotonine, en règle à partir de métastases hépatiques ;
- les bouffées vasomotrices (« bouffées de chaleur »), diurnes et nocturnes, observées lors d'insuffisances ovariennes acquises. Elles surviennent lors de l'installation de la ménopause. Elles n'existent pas dans les insuffisances ovariennes primitives, comme au cours du syndrome de Turner. Elles sont aussi présentes dans la privation rapide en androgènes chez l'homme, par exemple dans la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate ;
- les accès de vasoconstriction avec pâleur, sueurs froides, liés à la libération de catécholamines au cours des phéochromocytomes.

Dans les syndromes carcinoïdes, une diarrhée chronique est habituelle (diarrhée motrice par accélération du transit intestinal), des accès de bronchospasme sont possibles. Certaines tumeurs carcinoïdes sont productrices d'ACTH (avec syndrome de Cushing), de calcitonine, et s'accompagnent d'hyper- ou d'hypoglycémie. Leur intégration dans le cadre des néoplasies endocriniennes, notamment de type 1, est possible.

Imagerie

La mise en évidence de la tumeur, des métastases ganglionnaires et hépatiques ou pulmonaires est le fait des tomodensitométries thoraciques et abdominales, de la scintigraphie à l'octreoScan®, de la TEP-FDG.

Traitement

Les accès de flushs et de bronchospasmes sont très notablement réduits par l'administration d'analogues retard de la somatostatine (octréotide, lanréotide). Le traitement de la tumeur et des localisations secondaires fait appel à la chirurgie, à la chimio-embolisation hépatique, aux thérapeutiques moléculaires ciblées, et à la chimiothérapie antimitotique.

Pronostic

L'évolution des tumeurs carcinoïdes est ordinairement lente et progressive, sur plusieurs années ou décennies, même au stade métastatique.

Bibliographie

Bertherat J. Syndrome de prédisposition aux tumeurs de la corticosurrénal. In : Chanson P, editor. Traité d'endocrinologie. Médecine Science–Flammarion ; 2007.

Boissel P Carcinoïdes In : Proye C, Dubost C, editors. Endocrinologie chirurgicale. Éditions MEDSI/Mc Graw-Hill ; 1991.

Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Néoplasie endocriniennes multiples de type 2. Ann Endocrinol (Paris) 2007 Oct ; 68(5) : 317–24.

Thakker RV, et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97(9) : 2990–3011.

Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N, Bertherat J. Le complexe de Carney en 2010. Ann Endocrinol (Paris) 2010 Dec ; 71(6) : 486–93.

Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999 Mar 18 ;340(11) : 858–68.

Chapitre 12

Syndromes de sécrétions hormonales paranéoplasiques

PLAN DU CHAPITRE

C'est à Fuller Albright que l'on doit l'évocation, en 1941, d'une production hormonale par une tumeur non endocrine. L'observation parue dans le *New England Journal of Medicine* concernait un homme de 51 ans souffrant d'hypercalcémie et d'une lésion ostéolytique de la crête iliaque, identifiée comme la métastase d'un cancer du rein. Son irradiation a été suivie de la réduction de l'hypercalcémie. Une production ectopique de parathormone avait été évoquée, mais la recherche dans le sérum de son activité biologique était demeurée négative.

En 1969, Liddle a proposé le terme de « sécrétion hormonale ectopique » pour désigner les manifestations endocriniennes liées à des tumeurs inhabituellement responsables de production hormonale. On préfère actuellement le terme de « syndrome endocrinien paranéoplasique ». En effet, les substances produites par les tumeurs, ordinairement des polypeptides, ne sont pas nécessairement des hormones. De plus il est apparu évident que ces substances sont à l'état physiologique produites par ces tissus, mais en très petite quantité sans conséquence fonctionnelle. Un certain nombre de critères sont en principe indispensables pour la démonstration du caractère paranéoplasique de la production hormonale (encadré 12.1). Fort heureusement ceux-ci ne sont pas requis dans la gestion des situations courantes.

Parfois révélatrice de la tumeur, la sécrétion hormonale paranéoplasique constitue un élément important du pronostic, de la prise en charge thérapeutique et de la surveillance du patient. Il existe une diversité d'expression de ces états, liée à la nature des hormones produites (tableau 12.1).

Encadré 12.1 Critères diagnostiques d'un syndrome endocrinien paranéoplasique

- Taux hormonaux plasmatiques élevés, contrastant avec une sécrétion diminuée au niveau du site habituel de production hormonale
- Démonstration d'un gradient artérioveineux des concentrations de l'hormone au niveau de la tumeur
- Évolution parallèle de la production hormonale et du développement tumoral, notamment sous l'influence des traitements antitumoraux (chirurgie, chimiothérapie…)
- Caractérisation de l'hormone et de son ARN messager dans le tissu tumoral

Syndrome de Schwartz-Bartter

Décrit en 1957 chez deux patients atteints d'un cancer bronchique avec hyponatrémie, le syndrome de Schwartz-Bartter peut être défini comme un état de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) lié à une tumeur maligne. Souvent latent, le SIADH peut engendrer un tableau d'intoxication par l'eau avec des céphalées, des convulsions, un coma, une hyponatrémie de dilution avec hypo-osmolalité plasmatique. La natriurèse est conservée, proportionnelle aux apports, ce qu'explique la mise au repos de la production d'aldostérone en raison de l'hypervolémie. Il faut vérifier l'absence d'anomalie rénale, hépatique, cardiaque, endocrinienne ou de cause médicamenteuse favorisant l'hémodilution (encadré 12.2).

La tumeur en cause est, dans les deux tiers des cas, un cancer bronchique à petites cellules. Mais d'autres tumeurs bronchiques, les cancers ORL, du pancréas, du côlon, de la prostate, du thymus, du sein, hématologiques, etc. sont possibles. Ils sont responsables de la sécrétion d'arginine–vasopressine. L'augmentation du peptide natriurétique est ordinairement explicable par la situation d'hypervolémie. En pratique, la mesure directe de ces hormones n'est pas requise.

Tableau 12.1 Variétés physiopathologiques des syndromes de sécrétion hormonale paranéoplasiques.

Présentation	Productions hormonales
Hyponatrémie	Vasopressine Peptide natriurétique (très rare) Ocytocine Neurophysines I et II
Hypercalcémies humorales malignes	PTHrP *(PTH related Peptide)* : 80 % des cas TGF Interleukines 1,25-$(OH)_2$-cholécalciférol PTH (en principe presque jamais)
Ostéomalacie hypophosphorémique tumorale	FGF-23
Hypoglycémie tumorale extrapancréatique	IGF-II
Syndrome de Cushing paranéoplasique	ACTH CRH (rare)
Acromégalies paranéoplasiques	GHRH GH (très rare)
Hyperthyroïdie paranéoplasique	HCG
Polyglobulie paranéoplasique	Érythropoïétine
Hypertension artérielle	Prorénine Rénine
Autres syndromes	Prolactine Hormone lactogène placentaire Calcitonine CGrP *(calcitonine gene receptor peptide)* VIP *(vasoactive intestinal peptide)* Gastrine Somatostatine

Encadré 12.2 Critères diagnostiques du syndrome de Schwartz-Bartter

- Hyponatrémie : Na < 130 mEq/L, parfois < 100 mEq/L
- Hypo-osmolalité plasmatique : < 270 mosm/kg d'eau de plasma
- Baisse des protides, de l'uricémie, urée normale
- Natriurèse conservée ou élevée
- Absence :
  - d'altération rénale, hépatique, cardiaque
  - d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénale ou pituitaire
  - de facteurs iatrogènes (diurétique, antidépresseur, carbamazépine, morphine…)
- NE SONT PAS REQUIS POUR LE DIAGNOSTIC :
  - Hormone antidiurétique (ADH) normale ou élevée
  - Hormone natriurétique (ANH) augmentée

Le traitement fait d'abord appel à la restriction hydrique (500 mL/24 h). En situation aiguë pourrait se discuter la perfusion de sérum salé hypertonique, associé à un diurétique de l'anse de Henlé (à l'inverse des autres diurétiques, le furosémide fait perdre plus d'eau que de sel). Au long cours, certains patients bénéficient du carbonate de lithium, de la diphénylhydantoïne et surtout de la déméclocycline (Alkonatrem®). Ces médications antagonisent l'activité de l'hormone antidiurétique au niveau du tubule rénal. De plus apparaissent maintenant les antagonistes des récepteurs de la vasopressine (V2) présents au niveau du tube collecteur. Ces médications dénommées aquarétiques (comme le conivaptan, le tolvaptan) sont capables d'induire l'excrétion d'eau libre sans modifier la balance ionique.

Hypercalcémie humorale maligne

L'hypercalcémie liée aux néoplasies atteint un individu sur 2 000, soit autant que l'hyperparathyroïdie primaire. Une hypercalcémie survient dans l'évolution de 10 à 20 % des cancers. Le tableau hypercalcémique peut être aigu : nausées, vomissements, anorexie, asthénie, déshydratation. Chez un sujet atteint de cancer, la survenue d'une hypercalcémie conduit à évoquer soit :

- des métastases osseuses d'un cancer ostéophile (sein, rein, thyroïde, prostate, ou bronchique) ou des localisations osseuses des hémopathies (myélome). On souligne que les métastases condensantes des cancers de la prostate peuvent être responsables d'hypocalcémie ;
- la production par la tumeur d'un principe hypercalcémiant différent de la PTH, le plus souvent le *PTH related Peptide* (PTHrP), quelquefois une prostaglandine, une interleukine… ;
- l'association d'un hyperparathyroïdisme. Cette situation n'est pas exceptionnelle. Elle est parfois favorisée par un antécédent d'irradiation cervicale.

Les dosages de la parathormone (PTH), du PTHrP, les mesures biologiques (phosphorémie, chlorémie, bicarbonates, 1,25-$(OH)_2$-vitamine D), les évaluations scintigraphiques et radiographiques osseuses permettent maintenant de distinguer ces situations et de reconnaître les spécificités des hypercalcémies humorales malignes (encadré 12.3). Cela conditionne fortement le pronostic et les modalités de la prise en charge thérapeutique.

Les hypercalcémies humorales malignes sont les seules entités correspondant à une production paranéoplasique. Beaucoup de tumeurs en cause sont d'origine neuroendocrine. Elles concernent des cancers bronchiques, mais aussi ORL, pancréatiques et thymiques. Contrairement à l'opinion

Encadré 12.3 Critères diagnostiques des hypercalcémies humorales malignes

- Hypercalcémie
- Phosphorémie normale ou diminuée
- Tendance à l'alcalose hypokaliémique
- PTH basse
- Absence radiographique de lacune osseuse ou de foyer de fixation scintigraphique
- NE SONT PAS REQUIS POUR LE DIAGNOSTIC :
  - PTHrP augmenté (80 % des cas)
  - 1,25-dihydroxycholécalciférol diminué (du fait de la production excessive de PTHrP) ou augmenté (production de 1α-hydroxylase par un lymphome)

traditionnelle, le cancer du sein est aussi responsable d'hypercalcémie humorale maligne, laquelle coïncide parfois avec des métastases osseuses lytiques. Quatre fois sur cinq, le facteur responsable de l'hypercalcémie est la production tumorale de PTHrP, hormone embryonnaire ubiquitaire ayant une forte homologie structurale avec la PTH. Le PTHrP possède des récepteurs spécifiques intervenant dans la croissance, mais se révèle aussi capable de lier le récepteur de la PTH. Dans les cancers mammaires, le PTHrP peut également induire une ostéolyse locale en activant directement les ostéoclastes au voisinage des foyers de métastases osseuses. En l'absence d'accroissement du PTHrP, l'individualisation des autres facteurs hypercalcémiants (cytokines, prostaglandines interleukines 1 et 6, TGF-α) sont d'individualisation plus délicate. L'intervention de prostaglandines est parfois suspectée lorsque l'hypercalcémie s'avère spectaculairement réduite par l'administration d'indométacine. Des lymphomes, au même titre que les tissus granulomateux, sont susceptibles de produire de la 1a-hydroxylase et d'accroître l'activation du 25-hydroxycholécalciférol, contribuant à l'hyperabsorption intestinale du calcium et à l'hypercalcémie, alors réduite par la corticothérapie.

Le tableau 12.2 résume les caractéristiques des diverses situations d'hypercalcémie liées aux néoplasies.

Le traitement de l'hypercalcémie aiguë fait d'abord appel à une réhydratation abondante par voie orale ou à défaut par soluté salin isotonique. Les traditionnels traitements par les diurétiques de l'anse et la calcitonine n'ont plus guère d'indications depuis l'avènement des bisphosphonates. Ceux-ci apportent de remarquables possibilités thérapeutiques dans les situations aiguës – par exemple, l'acide pamidronique (Arédia®), 60 à 90 mg en perfusion de 1 à 2 heures, l'acide zolédronique (Zometa®), 4 mg en perfusion de 15 minutes – ou chroniques – par exemple, le clodronate disodique (Clastoban®), à la dose initiale de 6 à 8 gélules à 400 mg/j. Les hypercalcémies liées aux prostaglandines sont sensibles aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, celles résultant d'une hyperactivation de la vitamine D se réduisent sous corticoïdes.

Ostéomalacie hypophosphatémique tumorale

Cette situation rare se révèle par un tableau de faiblesse musculaire avec douleurs osseuses, d'évolution lente. La calcémie, la parathormone (PTH), le 25-hydroxycholécalciférol sont normaux, mais la phosphorémie est basse (< 25 mg/L) comme le 1,25-hydroxycholécalciférol. La masse osseuse est diminuée avec, radiographiquement et histologiquement, des signes d'ostéomalacie. La tumeur en cause est ordinairement bénigne. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une tumeur vasculaire (hémangiopéricytome) ou mésenchymateuse (schwannome, fibrome, sarcome…) parfois évidente, parfois repérable par l'OctreoScan® (figure 12.1).

Le syndrome résulte de la production par la tumeur de FGF-23 *(fibroblast growth factor 23)*. Le FGF-23 inhibe la réabsorption tubulaire du phosphore en se liant au récepteur FGF de type 3 ; c'est physiologiquement l'activation de ce récepteur qui, par l'intermédiaire des MAP-kinases, permet le cotransport Na/P au niveau des cellules tubulaires proximales du rein. Cette situation est à distinguer des formes héréditaires d'ostéomalacie avec hypophosphorémie : mutation du site de protéolyse inhibant la dégradation de FGF-23 ; mutation inactivatrice de la protéase PHEX qui assure physiologiquement la dégradation de FGF.

Les patients peuvent bénéficier de l'apport de phosphore, de 1,25-OH-D3, parfois des analogues retard de la somatostatine, et avant tout de l'exérèse chirurgicale de leur tumeur, souvent bénigne, susceptible d'assurer leur guérison.

Hypoglycémie tumorale extrapancréatique

Elle est surtout le fait de trois tumeurs : tumeur mésenchymateuse abdominale ou thoracique (syndrome de Doege-Potter), tumeur de la corticosurrénale (syndrome

Tableau 12.2 **Mécanismes et présentation des hypercalcémies au cours des néoplasies.**

	Fréquence	Métastases ou localisations osseuses	Agent causal	Tumeurs
Hypercalcémie par métastases ostéolytiques	20 %	Évidentes (radiographie, scintigraphie) Multiples	Production locale de : – PTHrP – cytokines (interleukines 1, 6) – prostaglandines E2 – facteurs de croissance (TGF, EGF…)	Cancers ostéophiles (sein, rein, thyroïde, prostate, poumon…) Myélome Lymphome
Hypercalcémie humorale maligne	80 %	Absentes ou minimes	PTHrP surtout Ailleurs : – cytokines – prostaglandines	Cancer ORL, thymique, rein, ovaire, endomètre, cancer bronchique à petites cellules Autres tumeurs neuroendocrines Lymphome
Lymphomes malins producteurs de 1α-hydroxylase	< 1 %		1,25(OH)2-D3	Lymphome
Hyperparathyroïdie paranéoplasique	Exceptionnel		PTH	Cancer anaplasique à petites cellules du poumon Adénocarcinome de l'ovaire
Hyperparathyroïdie primaire associée	Non rare		PTH	Adénome parathyroïdien notamment radio-induit



Figure 12.1 **Visualisation de la fixation de l'analogue retard de la somatostatine marqué par l'indium (OctreoScan®) au niveau d'un hémangiopéricytome sous-mentonnier, responsable de la production paranéoplasique du facteur phosphodiurétique FGF-23.** Cette situation avait été révélée par un état d'extrême asthénie avec hypophosphorémie sévère. *Source : A Mékinian, Presse Med, 2011.*

d'Anderson), tumeur hépatique primitive ou secondaire (syndrome de Nadler-Wolffer-Elliott). Mais d'autres tumeurs peuvent parfois être incriminées.

Ces tumeurs sont presque toujours volumineuses : leur consommation excessive, parfois considérable, de glucose contribue à l'hypoglycémie. Mais la tumeur est aussi ordinairement responsable de la production d'un facteur hypoglycémiant : l'*insulin-like growth factor* de type 2 (IGF-2). Celui-ci possède une homologie avec l'IGF-1 (intervenant dans la croissance) et avec l'insuline (se liant à son récepteur, d'où son pouvoir hypoglycémiant). C'est parfois sous forme d'un précurseur de poids moléculaire élevé *(big IGF-2)* que se produit la sécrétion paranéoplasique ; le *big IGF-2* se lie aux protéines de liaison IGF-BP3, ce qui potentialise l'action de l'IGF-2. Dans l'attente du traitement chirurgical, ces situations nécessitent l'administration souvent très importante de glucose. Les sulfamides hyperglycémiants ou les analogues de la somatostatine sont en règle inefficaces. Les corticoïdes donnent parfois de bons résultats. On a aussi proposé un traitement par l'hormone de croissance.

Un cas d'hypoglycémie organique par production d'insuline liée à une tumeur neuroendocrine du col utérin a été décrit. Mais en règle l'insulinémie et le peptide C sont indétectables au cours des hypoglycémies liées à ces tumeurs.

Syndrome de Cushing paranéoplasique

Il est lié à la production ectopique d'ACTH (hormone corticotrope hypophysaire), beaucoup plus rarement de CRH *(corticotropin releasing hormone).*

Sécrétion ectopique d'ACTH

Elle détermine typiquement un syndrome de Cushing sévère, rapidement évolutif, avec amaigrissement, amyotrophie, altération de l'état général, hypertension artérielle et œdèmes. La mélanodermie est habituelle. Le diabète est fréquent, l'hypokaliémie avec alcalose quasi constante contribuant à l'état d'extrême fatigue avec parfois pseudo-paralysies. Les taux de cortisol et d'ACTH sont très élevés, non freinés par la dexaméthasone à forte dose et non stimulables par la CRH. On caractérise la présence du précurseur hormonal, la proopiomélanocortine (POMC) ou de ses fragments, comme le CLIP ou l'α-MSH (indirectement suspectés par l'augmentation du rapport LPH/ACTH). Les tumeurs les plus fréquemment en cause sont les tumeurs endocrines bronchiques (depuis le carcinoïde au carcinome anaplasique à petites cellules), thymiques, pancréatiques ou duodénales, parfois les carcinomes médullaires de la thyroïde et les phéochromocytomes.

> Chez un patient cancéreux, la survenue d'une hypokaliémie doit conduire à évoquer l'éventualité d'un syndrome de Cushing paranéoplasique.

À côté de ces formes cliniques typiques existent des formes occultes, très lentement évolutives, dont le diagnostic différentiel sur les plans clinique et biologique est très difficile avec la maladie de Cushing. Dans un tiers des cas, le freinage de la production d'ACTH et de cortisol est obtenu avec de fortes doses de dexaméthasone. La reconnaissance de ces états est d'autant plus délicate que la tumeur en cause est le plus souvent une tumeur endocrine bronchique bien différenciée de petite taille, difficile à mettre en évidence par l'imagerie traditionnelle. C'est dans ces situations difficiles qu'il faut avoir recours au cathétérisme bilatéral des sinus pétreux inférieurs : l'absence de gradient centro-périphérique en base ou après stimulation par CRH est en faveur d'une sécrétion ectopique.

La localisation de la tumeur thoracique ou abdominale est parfois évidente en TDM ou en IRM. Ailleurs, elle nécessite le recours à la scintigraphie aux analogues marqués de la somatostatine (OctreoScan®) couplée à la TDM, à la TEP-FDG. Parfois ces tumeurs occultes ne se révèlent qu'après plusieurs années d'évolution.

Sécrétion ectopique de CRH

Les tumeurs en cause et la présentation sont analogues, mais la production d'ACTH est authentiquement d'origine hypophysaire, ce que démontre la présence d'un gradient lors des prélèvements par cathétérisme des sinus pétreux.

Traitement

Il se fonde d'abord sur la prise en charge étiologique : exérèse chirurgicale de la tumeur, chimiothérapie d'un cancer anaplasique non opérable… Dans les cas rebelles, on peut réduire l'hypercortisolisme par les anticortisoliques (mitotane, kétoconazole) et discuter l'opportunité de la surrénalectomie bilatérale par cœliochirurgie. Parfois, la production d'ACTH peut être réduite par les analogues retard de la somatostatine.

Autres syndromes

Les autres syndromes de sécrétions hormonales paranéoplasiques sont :

- l'acromégalie paranéoplasique, liée à la production de GHRH (exceptionnellement de GH) par une tumeur pancréatique, carcinoïde, bronchique, un phéochromocytome… ;
- l'hyperthyroïdie paranéoplasique. La majorité des hyperthyroïdies survenant chez des cancéreux résultent d'une association. Mais on a décrit de très rares cas d'hyperfonctionnement thyroïdien lié à la production d'HCG (gonadotrophine chorionique humaine) par une tumeur placentaire, mais aussi colique, pancréatique… ;
- la puberté précoce et la gynécomastie, par production d'HCG du fait d'une tumeur testiculaire, bronchique, digestive… ;
- la polyglobulie par production d'érythropoïétine : cancer du rein, hémangioblastome cérébelleux, cancer primitif du foie, phéochromocytome ;
- l'hypertension artérielle par production ectopique de prorénine et de rénine : tumeur bronchique, pancréatique, ovarienne. Il existe une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de l'aldostérone et une hypokaliémie ;
- les sécrétions ectopiques de prolactine, d'hormone lactogène placentaire, de calcitonine, de CGRP *(calcitonine gene-related peptide)* sont en règle sans expression clinique ;
- la production d'hormones entérodigestives, dont le VIP, la gastrine, la somatostatine.

Bibliographie

Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1967 ; 42 : 790–806.

DeLellis RA, Xia L. Paraneoplasic endocrine syndromes : a review. Endocr Pathol 2003 ; 14 : 303–18.

Raffin-Sanson ML, Le Marois ER, De Keyzer Y, Bertagna X. Syndromes paranéoplasiques endocriniens. In : Endocrinologie-Nutrition. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) ; 10-036-A-10. 2003. p. 120.

Chapitre 13

La consultation du patient diabétique : un acte complexe et responsable

PLAN DU CHAPITRE

La prise en charge médicale du diabète est dans notre pays sous la responsabilité, en grande majorité, des médecins généralistes comme le montre le tableau 13.1 résumant les données de l'enquête ENTRED de 2007, ce qui souligne leur grande responsabilité dans une affection dont le coût humain et financier est élevé.

Ceux-ci assurent en moyenne neuf consultations ou visites par patient-année. Le recours au spécialiste est relativement faible dans le diabète de type 2. Il devrait être bien supérieur pour le diabète de type 1 qu'il n'est actuellement, compte tenu des exigences d'une expérience élargie du thérapeute dans cette forme.

La prévalence croissante du diabète de type 2 dans notre pays va rendre cette tâche dévolue aux généralistes cruciale pour la prévention des complications vasculaires.

Tableau 13.1 **Divers types de prises en charge des patients diabétiques en France sur la période 2006–2007 en fonction du type de diabète.**

Type de diabète	Recours à un spécialiste hospitalier	Recours à un spécialiste libéral	Médecin généraliste exclusivement
Type 2	4 %	14 %	82 %
Type 1	17 %	34 %	49 %

Source : Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot-Campagna A et al., *pour le Comité scientifique d'Entred. Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001.* Bull Épidemiol Hebd *2009 ; 42–43 : 455–60.*

L'évaluation du travail des médecins par les caisses d'assurance maladie et l'introduction de modes de rétribution à la performance vont très vraisemblablement encadrer ces consultations pour les rendre les plus efficientes possible.

Il nous a paru important de faire figurer dans cet ouvrage, qui cherche à aider les médecins généralistes à mieux prendre en charge leurs patients diabétiques, les grands objectifs de la consultation de diabétologie. Cette activité médicale exige de combiner de nombreuses fonctions et qualités individuelles. La consultation inclura, selon les cas, dépistage, diagnostic, prévention, soins, éducation et encadrement psychologique. Elle exige du praticien d'allier non seulement savoirs, technicité, organisation, mais aussi des qualités humaines d'écoute et d'empathie. Enfin, il faut aussi noter que, en l'absence de solution curatrice, ces activités d'accompagnement médical doivent être programmées sur le long terme.

Dépistage

Il paraît important que le diagnostic du diabète soit réalisé le plus tôt possible pour en faciliter la prise en charge et prévenir les complications. Il est malheureusement encore trop fréquent que le diabète soit découvert à l'occasion d'une complication, acidocétose chez l'enfant, incident cardiovasculaire ou complication rétinienne pour le diabète de type 2. Cette nécessité impose au praticien de reconnaître les individus et les situations propices au développement du diabète et en conséquence de resserrer les contrôles glycémiques chaque fois que cela est nécessaire.

Attitudes diagnostiques

Chez le patient dont le diabète est connu, une partie de la consultation va être mise à profit pour des attitudes diagnostiques. Le typage du diabète est une tâche utile. Il n'est pas sans retentissement de distinguer un diabète de type 1 d'un diabète secondaire à une pancréatite chronique. Il n'est pas non plus inutile de se souvenir que sous l'apparence d'un diabète peut se cacher une autre pathologie, cancer du pancréas, maladie de Cushing… Cette curiosité clinique fait le bon médecin.

La consultation va aussi servir à permettre un diagnostic précoce d'éventuelles complications du diabète. La recherche de signes d'angor ou de claudication intermittente, la prise de tension, la palpation des pouls, l'exploration de la sensibilité au moyen du microfilament, la recherche des réflexes participent de cette enquête. Enfin, le diabète est tellement sensible aux stress et aux inflammations, qu'il conviendra de faire le diagnostic de toute pathologie intercurrente susceptible de retentir sur l'équilibre glycémique.

Actes de prévention

On peut considérer que le traitement du diabète est essentiellement un acte de prévention des complications micro- et macrovasculaires. La recherche du meilleur contrôle glycémique possible d'une part et une politique de dépistage des facteurs de risque (ou des premiers signes) des complications couplée à une action préventive spécifique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, statines, aspirine…) d'autre part sont sans doute responsables de l'amélioration de l'espérance de vie et du recul des complications constatés ces dernières années chez les patients diabétiques. La programmation des grossesses discutée avec les patientes permet d'envisager des moyens fiables et sûrs de contraception et d'assurer le déroulement de la gestation dans les meilleures conditions. Enfin, le médecin de famille tiendra compte de l'existence du diabète chez un individu quand il prend en charge d'autres membres de la famille. Il pourra être amené à conseiller des inflexions du mode de vie dans un but préventif et à organiser le dépistage du diabète. La lutte contre les facteurs de risque globaux que sont le tabagisme et la sédentarité fait aussi partie de ces tâches de médecine préventive.

Encadrement des soins et adaptations thérapeutiques

Une partie de la consultation est destinée à l'évaluation de la qualité du contrôle glycémique obtenu (autocontrôle glycémique, HbA1c, poids, malaises hypoglycémiques…) et à le comparer aux objectifs déterminés par les recommandations professionnelles en fonction de la situation clinique du patient. Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas remplis, il conviendra d'adapter les posologies des médicaments ou de remettre en cause la totalité du schéma thérapeutique. C'est du devoir du médecin de réagir efficacement en temps utile. Le concept d'inertie thérapeutique est cause de mauvais contrôle de la maladie. L'étude ENTRED 2001 avait montré que dans notre pays 54 % des diabétiques de type 2 n'étaient pas à l'objectif d'une HbA1c < 7 %, 87 % à celui d'une TA < 130/80 mmHg, 25 % à celui d'un cholestérol LDL < 1,3 g/L. L'étude européenne PANORAMA suggère que les médecins français sous-estiment particulièrement le phénomène d'inertie thérapeutique à l'origine de résultats thérapeutiques insuffisants en en reportant la responsabilité sur la mauvaise observance des patients.

Éducation thérapeutique

Le diabète, maladie chronique dépendant des pratiques des sujets dans leur vie quotidienne (alimentation, activités physiques, stress…), ne peut pas être soigné sans que le patient devienne pour une part non négligeable responsable de son propre traitement. On peut considérer que l'acte thérapeutique se joue au niveau d'un trio, c'est-à-dire le patient, son médecin et la maladie. Le médecin doit donc agir sur l'individu lui-même, ce qui exige du praticien des qualités d'écoute, de compréhension, de pédagogie et de pouvoir de conviction. On peut donc considérer que la consultation diabétologique doit comporter un temps éducatif même si l'éducation thérapeutique des patients (dite ETP), reconnue et structurée par la loi HPSP, semble jusqu'à ce jour réservée à des programmes spécifiques ayant reçu des tutelles un agrément.

Cette part éducative de la consultation comporte une transmission d'informations et de réponses aux questions que se posent les patients et vise également à les sensibiliser afin qu'ils deviennent des acteurs responsables de leurs soins. Un autre objectif est de les faire bénéficier de la plus large autonomie vis-à-vis des soignants afin que le diabète et ses contraintes perturbent le moins possible leur vie quotidienne. Cette éducation concerne à la fois des connaissances mais aussi des savoir-faire. Elle a aussi pour but d'améliorer l'observance nutritionnelle et médicamenteuse et de lutter contre des facteurs de risque des complications. On peut citer quelques exemples de cette éducation réalisée au fil de la consultation. On pourra expliquer en rédigeant l'ordonnance le rôle propre de chaque ligne thérapeutique et préciser les noms des génériques. On pourra aussi discuter avec le patient de la liste des examens annuels nécessaires à la prévention des complications en expliquant la signification de chacun et des moyens d'action en cas de positivité. Le rappel de manière incidente à chaque consultation des bienfaits de l'arrêt du tabac et de la pratique régulière d'une activité physique peut aider le malade à se convaincre d'adhérer à ces conseils de bon sens. Il est parfois opportun d'éduquer aussi d'autres membres de la famille, notamment pour la correction des hypoglycémies sévères.

Soutien psychologique

Enfin, il ne faut pas oublier que la consultation est aussi un lieu qui doit s'ouvrir à l'expression des peurs, des angoisses, de la souffrance qui peuvent être associées à la confrontation avec le diabète. C'est un espace de parole qu'il faut savoir respecter et utiliser. Le médecin doit faire preuve d'écoute et d'empathie. Il lui est important de doser ses réponses, d'aider le patient à trouver ses propres solutions, de dépister une véritable dépression relevant d'un soutien médicamenteux.

Ceci conduit à contrôler son discours en permanence afin de le rendre sincère et crédible. On évitera de se vouloir par trop rassurant par des mensonges, des réponses élusives ou des paroles lénifiantes. À l'opposé, notre discours ne doit pas utiliser la peur comme moteur de la persuasion. Menacer un patient du risque des complications ou d'un passage à l'insuline, ne sert à rien. Il vit déjà suffisamment dans l'angoisse de ces évolutions possibles. Ces discours médicaux à arguments polémiques, faisant intervenir menaces, chantages ou considérations morales, sont persécuteurs et desservent l'alliance qui doit s'établir entre le patient et son médecin. L'empathie est la qualité première pour consolider ce type de relations. Elle doit être réciproque dans le respect de l'autre. Il faut percevoir ce que l'autre ressent, se mettre à sa place, sans renier pour autant sa propre personnalité. Mais, il faut aussi considérer que ce que l'autre m'apporte peut m'amener à changer de point de vue ou de comportement. Elle n'est ni sympathie, ni compassion. Elle ne doit pas se résumer non plus à une simple technique de reformulation systématique.

Mesures administratives

Le diabète est considéré comme une affection de longue durée (ALD). Le médecin traitant du patient diabétique est chargé de faire la déclaration (ou la prolongation) de l'ALD auprès des caisses d'assurance maladie. Il sera aussi parfois amené à devoir répondre à des demandes particulières concernant la vie du travail, les sports, les loisirs, les voyages, l'assurance-vie, le permis de conduire. Enfin, il lui reviendra de conseiller à son patient d'adhérer à une association de malades comme la Fédération française des diabétiques (FFD).

On le voit, la consultation du patient diabétique obéit à de nombreux objectifs qu'il serait illusoire de vouloir réunir en une seule fois, sauf à prolonger exagérément la durée de l'entretien. Le médecin organisera le temps des multiples consultations ou visites annuelles pour répartir ces diverses fonctions. On remarquera que malgré cet étalement dans le temps, ce type de consultations est fortement consommateur du temps du médecin et appellera tôt ou tard une modification du mode de rémunération (tarif de consultation amélioré, forfait…).

Bibliographie

Bourdillon F. Être autorisé à mettre en œuvre un programme d'éducation thérapeutique : comment ? Médecine des Maladies Métaboliques 2010 ; 4 : 25–30.

Reach G. Faut-il faire peur aux patients ? Médecine des Maladies Métaboliques 2009 ; 3 : 303–9.

Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot-Campagna A, et al. pour le Comité scientifique d'Entred. Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. Bull Épidemiol Hebd 2009 ; 42–43 : 455–60.

Simon D. L'inertie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 : à propos de quelques données. Médecine des Maladies Métaboliques 2011 ; 5(suppl 2) : S46–51.

Vialettes B. Je sais bien mais quand même. Les échecs de la mise en pratique des messages de l'éducation thérapeutique du patient dans le diabète. Médecine des Maladies Métaboliques 2009 ; 3 : 416–21.

Chapitre 14

Le diabète, une pandémie à juguler : définition, épidémiologie, classification

PLAN DU CHAPITRE

Par sa fréquence, son caractère ubiquitaire, ses conséquences à long terme et ses coûts de prise en charge, le diabète est un problème de Santé publique qui intéresse le monde entier, les pays industrialisés comme les pays émergents. La communauté internationale, consciente de cette pandémie en expansion, a standardisé les définitions des états diabétiques afin de se donner des moyens quantitatifs et qualitatifs de juger de l'efficacité de ses actions préventives et thérapeutiques.

Définition, outils diagnostiques

Le diabète est un syndrome caractérisé par une élévation de la glycémie au-dessus des valeurs normales pouvant conduire à des complications métaboliques et tissulaires spécifiques. La définition du diabète a évolué avec le temps. En effet, le passage de la glycémie normale à une glycémie pathologique se faisant selon un continuum, pour définir le diabète, l'OMS a choisi de retenir des valeurs seuils de glycémie (ou d'HbA1c) qui ont été associées à l'apparition des complications microvasculaires dans plusieurs études épidémiologiques de référence. Comme on peut le voir sur la figure 14.1, le risque de rétinopathie s'accroît brusquement pour des valeurs de glycémie à jeun entre 1,20 et 1,40 g/L, de glycémie post-charge de 2,00 g/L et d'HbA1c de 6,5 %. La définition du diabète, actuellement reconnue dans notre pays, repose sur les glycémies pour des raisons de praticabilité et de coût. Le diabète est avéré si la glycémie à jeun (sang veineux) est constatée supérieure ou égale à 1,26 g/L à deux reprises et/ou si une glycémie mesurée « au hasard » est supérieure ou égale à 2,00 g/L. La réalisation d'une épreuve d'hyperglycémie par voie orale (HPO) est considérée comme inutile dans la plupart des cas (si on excepte la reconnaissance diagnostique du diabète gestationnel). Si celle-ci était néanmoins réalisée, le critère définissant le diabète serait soit une glycémie initiale supérieure ou égale à 1,26 g/L, soit une glycémie à la deuxième heure supérieure ou égale à 2,00 g/L (tableau 14.1).

La mesure de l'HbA1c a été proposée pour établir le diagnostic du diabète (encadré 14.1). La valeur seuil serait dans ce cas supérieure à 6,5 %. Cette méthode serait intéressante surtout dans les situations où la glycémie est parasitée par des conditions intercurrentes (stress, perfusions de solutés glucosés, médicaments hyperglycémiants…) comme on peut le voir par exemple dans les unités de soins intensifs. Cependant, pour une utilisation de routine, le dosage d'HbA1c se heurte à des limites variées (économiques et méthodologiques) sans oublier les risques d'interférences (hémoglobinopathies, anémies, traitements par érythropoïétine…) rendant l'interprétation de ce marqueur impossible. Pour toutes ces raisons ce mode de diagnostic du diabète ne fait pas encore partie des recommandations professionnelles françaises (HAS).

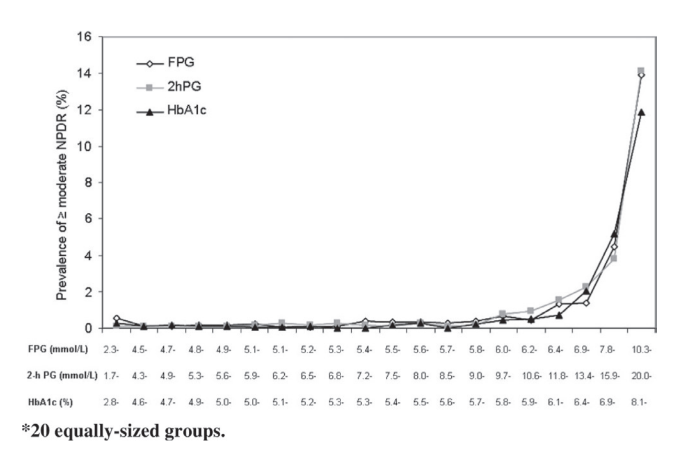


Figure 14.1 Prévalence de la rétinopathie diabétique en fonction de la glycémie à jeun (FPG), de la glycémie mesurée à la deuxième heure de l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale (2-h PG) et du taux d'HbA1c dans l'étude épidémiologique DETECT-2. *Source : OMS, 2011.*

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Ces diverses réflexions sur les outils diagnostiques du diabète ont conduit à identifier aussi des états frontières qui ne font pas à proprement parler du diabète (les concepts de « prédiabète » ou de « diabète chimique » doivent être proscrits). On définit ainsi des « hyperglycémies modérées à jeun » (glycémie comprise entre 1,00 g/L et 1,26 g/L) et des « intolérances au glucose » avec au cours de l'HPO une glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/L et la glycémie des 2 heures comprise entre 1,40 et 2,00 g/L. Ces états frontières sont à prendre en compte car ils sont des facteurs de risque de développement d'un diabète d'une part et des pathologies cardiovasculaires d'autre part. Les patients chez qui ils seront détectés devront faire l'objet d'une surveillance glycémique rapprochée à des étapes critiques de leur vie (voir chapitre 16). Une stratégie de lutte contre les facteurs modifiables du risque d'athérosclérose devra être aussi mise en place.

Tableau 14.1 **Les définitions du diabète.**

Critères utilisés	Valeurs seuils	Commentaires
Glycémie veineuse à jeun	1,26 g/L ou 7 mmol/L	Constatée à deux reprises
Glycémie veineuse « au hasard »	2,00 g/L ou 11,1 mmol/L	Quelle que soit l'heure du repas précédent
Hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g de glucose)	Glycémie à la deuxième heure > 2,00 g/L ou 11,1 mmol/L	Indication rare hormis dans le cadre du diabète gestationnel
HbA1c	6,5 % ou 45,54 mmol/mol	Utilisé dans de nombreux pays, non encore validé en France

Épidémiologie

On dispose de données épidémiologiques fiables sur le diabète en France. L'Institut de Veille Sanitaire, en collaboration avec la Caisse nationale d'assurance maladie, publie régulièrement les chiffres de prévalence du diabète chez les assurés sociaux. Ainsi, les patients traités pharmacologiquement pour un diabète représentaient 4,37 % des assurés sociaux en 2009. Il faut sans doute ajouter à ce chiffre les diabètes traités par la seule diététique ou ceux qui restent ignorés. On considère que cette sous-évaluation représenterait 0,6 % des assurés sociaux âgés de 18 à 74 ans. La prévalence du diabète en France approchait donc les 5 % en 2009. On peut déduire de ces évaluations qu'il existe environ 3 millions de diabétiques dans notre pays. Cette étude épidémiologique a aussi permis de définir des facteurs de risque particuliers. La fréquence du diabète est plus élevée dans le sexe masculin, sauf en outre-mer. Elle augmente significativement avec l'âge. Un pic de prévalence est ainsi observé entre 75 et 79 ans : 20 % des hommes et 14 % des femmes de ce groupe d'âge sont traités pour un diabète.

Il existe une hétérogénéité géographique de la prévalence du diabète sur le territoire français (figure 14.2). Elle est nettement plus élevée dans les DOM-TOM (La Réunion : 8,8 %, Guadeloupe : 8,1 %) que dans la métropole. Certaines régions de cette dernière sont plus touchées comme le Nord (Nord–Pas-de-Calais : 5,4 %) et l'Est (Lorraine : 4,9 %). La Bretagne et les Pays de la Loire semblent relativement protégés (respectivement 3 et 3,6 %). La prévalence du diabète

Encadré 14.1 **L'HbA1c ou hémoglobine glyquée**

Définition et mécanisme en jeu

Elle est le résultat de la glycation non enzymatique et irréversible de la chaîne β de la globine au sein de la molécule d'hémoglobine. Ce phénomène d'apposition d'une molécule de glucose dépend donc exclusivement de la glycémie ambiante et de la durée d'exposition à l'hyperglycémie. Elle constitue ainsi un excellent reflet de la qualité du contrôle glycémique pendant les 2–3 mois précédents.

Méthodes de dosage et expression des résultats

Il existe plusieurs méthodes de dosage (chromatographie de haute pression, méthodes immunologiques…). Celles-ci sont standardisées au niveau international – NGSP *(national glycohemoglobin standardization program)* et IFCC *(International Federation of clinical chemistry)* – pour apporter des valeurs compatibles avec celles obtenues lors des grandes études interventionnelles : DCCT *(diabetes control and complications trial)* pour le diabète de type 1 et UKPDS *(UK prospective diabetes study)* pour le diabète de type 2. Les laboratoires participent à des contrôles de qualité pour assurer la meilleure fiabilité aux résultats.

L'expression des résultats se fait principalement en pourcentage par rapport à l'hémoglobine totale comme cela est indiqué dans les recommandations professionnelles. La valeur normale est inférieure à 6 %. Les laboratoires peuvent faire figurer d'autres modes d'expression des résultats associées au précédent : en micromole/mole d'hémoglobine (IFCC par référence à un étalon d'HbA1c purifié), voire en « glycémie moyenne » estimée en utilisant les données apportées par les travaux de Nathan (voir tableau 15.2).

Situations où l'HbA1c perd toute valeur indicative sur le contrôle glycémique

Certaines situations sont susceptibles d'interférer avec le dosage d'HbA1c et d'en fausser les résultats. C'est le cas de certaines hémoglobinopathies qui ne sont pas toujours détectées par certaines méthodes de dosage d'HbA1c. Le dosage d'HbA1c perd aussi toute signification quand la durée de vie des hématies est perturbée : anémie, hémolyse chronique, saignées, traitement par érythropoïétine… Dans ces situations, le contrôle glycémique sera mieux évalué soit par un ersatz de l'HbA1c comme la mesure de la fructosaminémie (évaluation de la partie glyquée des protéines plasmatiques), mais la standardisation de ce dosage en termes de recommandation est moindre et son temps de recul est plus court (3 semaines). On peut aussi demander au patient de multiplier les mesures des glycémies capillaires.

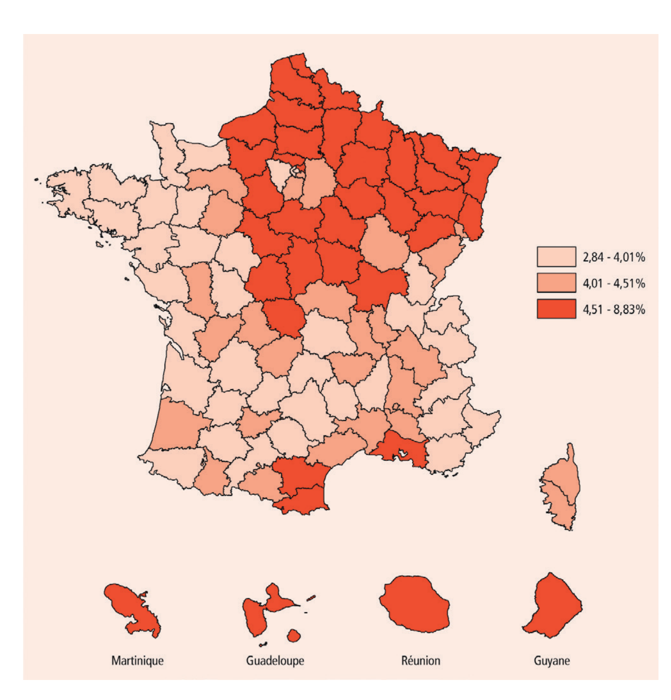


Figure 14.2 Carte de prévalence du diabète traité médicalement en France en 2009 (données des caisses d'assurance maladie).
Source : Ricci P et al, Bull Épidemiol Hebd, 2010.

augmente plus dans les classes socialement et économiquement défavorisées. Enfin les femmes d'origine maghrébine sont plus exposées au diabète que les autres. Cette prévalence est en augmentation relative d'environ 6 % par an. Ce phénomène est lié à la conjonction du vieillissement des individus et à l'augmentation de l'obésité et du surpoids dans la population française. Le mode de vie tendant à limiter l'activité physique usuelle participe aussi à cette transition.

À l'échelle du monde, il existe aussi une grande hétérogénéité selon les populations. Ces différences répondent à des facteurs socio-économiques et ethniques. L'atlas du diabète établi par l'OMS montre que les pays les plus pauvres sont actuellement moins exposés au diabète que les pays industrialisés. Certaines populations, en revanche, se distinguent par une prévalence anormalement élevée, de l'ordre de 20 à 30 %. C'est le cas des Indiens Pima aux États-Unis ou des Micronésiens de l'île de Nauru. Ces exceptions traduisent une sélection génétique dans des isolats ethniques, amplificatrice des effets du brutal changement de mode de vie.

Cette partition du monde entre pays en voie de développement et industrialisés est en train de changer du fait de transitions alimentaires et démographiques liées à la mondialisation. Les pays en voie de développement, par exemple les états du Sahel africain, soumis à une rapide urbanisation de leur population et à ces phénomènes de transition économique, assistent à l'émergence du diabète dans leurs villes créant un nouveau problème de Santé publique.

L'OMS depuis plusieurs années a sensibilisé les gouvernements à cette pandémie de diabète en évolution. Ses projections sont particulièrement inquiétantes puisqu'elles prédisent 366 millions de diabétiques dans le monde en 2030. Cette extension du diabète sur le globe est surtout le fait du diabète de type 2 favorisé par la suralimentation et la sédentarité.

Le diabète de type 1 est lui aussi soumis à une augmentation de prévalence, même si les changements sont moins amples que pour le diabète de type 2. Les raisons de cette tendance sont moins évidentes. Deux théories non exclusives s'affrontent. L'une y voit un effet de l'augmentation du poids de la population, facteur d'insulino-résistance et de sollicitation bêta-insulaire, condition amplificatrice des phénomènes de stress du réticulum endoplasmique au niveau des cellules insulino-sécrétrices. La deuxième hypothèse, dite hygiéniste, fait intervenir un défaut de maturation du système immunitaire par un environnement trop protecteur vis-à-vis des microbes ou des parasites dans la petite enfance.

Classification

Le diabète n'est qu'un syndrome répondant à de nombreuses maladies différentes. Les recommandations de l'OMS en matière de classification des diabètes remontent à 1999. Elles ne sont plus basées sur le mode de traitement mais sur une classification qui se veut nosographique. Elles rappellent que les deux formes principales sont représentées par le diabète de type 1, caractérisé par une carence insulinique sévère, et le diabète de type 2 associant à des degrés divers des anomalies qualitatives et quantitatives de l'insulino-sécrétion d'une part et un état d'insulino-résistance d'autre part (tableau 14.2). Elle associe à

Tableau 14.2 **Principales caractéristiques des diabètes type 1 et type 2.**

Critères	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge	Plutôt jeune	Plutôt âgé
Poids	Normal ou maigre	Surpoids ou obésité
Début clinique	Brutal	Insidieux
Présence de corps cétoniques	Fréquente	Rare
Antécédents familiaux de diabète	Rares (0–15 %)	Fréquents (50–100 %)
Association des éléments du syndrome métabolique	Rare	Fréquente
Maladies auto-immunes associées	Assez fréquentes	Rares
Antécédents obstétricaux	0	Antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie
Sensibilité aux hypoglycémiants oraux	Exceptionnelle et transitoire	Très fréquente
Ac anticellules β (GAD, IA2, insuline, ZnT-8)	+++	0

Tableau 14.3 **Résumé des principales formes nosologiques de diabète.**

Diabète de type 1	
Diabète de type 1 auto-immun : classique et type 1 lent (LADA : *latent autoimmune diabetes in adult*) Diabète de type 1 idiopathique (ou diabète cétosique du sujet d'origine africaine)	
Diabète de type 2	
Anomalies génétiques de la fonction de la cellule β	MODY-1 (HNF-4α) MODY-2 (glucokinase) MODY-3 (HNF-1α) MODY-4 (IPF-1) MODY-5 (HNF-1β) MODY-6 (neuroD1) Diabètes mitochondriaux (mutations A3243G, T14709C…) Anomalies du gène de l'insuline …
Anomalies génétiques induisant une résistance à l'insuline	Insulino-résistance de type A Lépréchaunisme Syndrome de Rabson-Mendenhall Diabètes lipo-atrophiques …
Maladies du pancréas exocrine	Pancréatite calcifiante Pancréatites Néoplasie Traumatisme/pancréatectomie Mucoviscidose Hémochromatose …
Maladies endocrines	Hypercorticisme Acromégalie Phéochromocytome Glucagonome Hyperthyroïdie Somatostatinome
Médicaments et toxiques	Corticoïdes et stéroïdes sexuels Neuroleptiques atypiques Immunosuppresseurs Antiprotéases Pentamidine L-asparaginase Streptozotocine, raticide Vacor …
Formes rares de diabète auto-immun ou infectieux	Syndrome de « l'homme raide » *(stiff man syndrome)* Syndrome polyendocrinien auto-immun de type 1 (APECED) Anticorps antirécepteurs de l'insuline (insulino-résistance de type B) Infections virales (Coxsackie B4, rubéole congénitale, Epstein-Barr virus…)
Syndromes génétiques complexes pouvant comporter un diabète	Trisomie 21 Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Ataxie de Friedreich Dystrophie myotonique de Steinert Chorée de Huntington Porphyrie Syndrome de Wolfram (DIDMOAD) Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Laurence-Moon-Biedel …

Source : American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. Diabetes Care *2011 ; 34 : S62-S69.*

ces deux types principaux de nombreuses autres causes de diabète (tableau 14.3). Certaines répondent à des maladies génétiques conditionnant soit la sécrétion d'insuline, soit la sensibilité des tissus périphériques à l'hormone. D'autres sont liées à une atteinte du pancréas exocrine ou des systèmes hormonaux. De nombreux médicaments ainsi que des toxiques peuvent aussi provoquer un diabète. Certaines réactions auto-immunes ou des infections ont été aussi reportées. Cette grande hétérogénéité impose au médecin de se poser systématiquement la question de

l'origine du diabète de son patient. Une évolution anormale du poids, un âge de début peu compatible avec la symptomatologie observée, une transmission génétique familiale particulière (ou au contraire l'absence d'antécédents familiaux), des associations symptomatiques dites « illégitimes »…, toutes ces situations particulières doivent attirer l'attention du clinicien et le conduire à rechercher une cause sous-jacente ou demander un avis spécialisé. L'identification de la nature du diabète est importante pour la prise en charge du patient. Elle permet de choisir l'hypoglycémiant le mieux adapté à la physiopathologie, d'envisager des thérapeutiques ou une gestion des risques qui soient spécifiques et, enfin, si besoin, de réaliser un conseil génétique adapté.

Bibliographie

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2011 ; 34 : S62–9.

Kowall B, Rathmann W, Landgraf R. Is HbA1c a valid and feasible tool for the diagnosis of diabetes ? Diabetes Res Clin Pract 2011 ; 93(3) : 314–6.

Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. Lancet 2010 ; 375(9733) : 2254–66.

Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, et al. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008 ; 31(8) : 1473–8.

OMS. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes Mellitus. OMS ; 2011. En ligne, www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.

Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, et al. Diabète traité : quelle évolution entre 2000 et 2009 en France ? Bull Épidemiol Hebd 2010 ; 42–43 : 425–31.

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Diabetes Atlas. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010 ; 87 : 4–14.

Chapitre 15

Le diabète de type 1

PLAN DU CHAPITRE

Physiopathologie

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune spécifique d'organe, survenant sur un terrain favorable, caractérisé par des gènes de susceptibilité, et provoquée par l'intervention de facteurs liés à l'environnement : tel est le paradigme résumant la physiopathologie de cette maladie. L'organe concerné est la cellule β qui est spécifiquement et irrémédiablement détruite par les mécanismes immunologiques. Les autres cellules de l'îlot de Langerhans qui produisent d'autres hormones (glucagon, somatostatine…) restent indemnes de l'infiltration de la structure endocrine par les immunocytes. Ces quarante dernières années ont été riches de découvertes concernant les mécanismes physiopathologiques. Les retombées cliniques sont à la fois encourageantes et décevantes. En effet, s'il est maintenant possible d'évaluer quantitativement le risque qu'a un individu exposé de développer un diabète de type 1, nous ne disposons pas des connaissances suffisantes pour mettre en place une stratégie thérapeutique préventive efficace.

Une maladie auto-immune spécifique d'organe

Les critères classiques d'auto-immunité sont remplis pour le diabète de type 1. Il existe des modèles animaux de destruction des cellules β pancréatiques par les processus auto-immuns. Le diabète de type 1 est volontiers associé à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe dans le contexte des syndromes polyendocriniens auto-immuns. Des auto-antigènes pancréatiques conditionnent une réponse humorale spécifique, présente à divers stades de la maladie. L'immunité cellulaire par ses contingents multiples et variés semble directement impliquée dans les processus conduisant à la destruction des cellules β. Enfin, les cellules cibles ne restent pas totalement passives vis-à-vis de l'agression immune. Il est possible qu'elles y participent. Le vieux débat à savoir si la mort des cellules β était un «homicide» ou un «suicide» peut être raisonnablement résolu par la formule «un homicide consenti».

Modèles animaux

Des modèles spontanés de diabète auto-immun ont permis d'établir ou de confirmer la plupart des concepts qui président à la physiopathologie de la maladie. Ces modèles sont nombreux du fait des progrès des manipulations géniques des rongeurs et permettent d'explorer de multiples voies mécanistiques. Tous ces modèles dérivent toutefois de deux souches caractérisées par un diabète spontané : la souris NOD *(non obese diabetic mouse)* et le rat BB/W *(biobreeding/wistar)*. Ces modèles ont des similitudes avec la maladie humaine comme l'insulinopénie, des auto-antigènes communs responsables de la réaction humorale tournée contre les cellules β, l'association avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)… Cela en fait des modèles d'étude très précieux. Les acquis de ces modèles sont très nombreux. Nous citerons l'histoire naturelle de la destruction des cellules β, l'intervention complexe des diverses cellules T, le rôle des cytokines… Cependant, il faut se souvenir que ces souches animales syngéniques (porteuses du même patrimoine génétique) ne représentent qu'imparfaitement la diversité des individus et des mécanismes impliqués dans le diabète de type 1 humain. L'échec du transfert des nombreux procédés de prévention du diabète, efficaces chez la souris NOD, à l'espèce humaine provient en partie de cette différence importante.

Diabète de type 1 et syndromes polyendocriniens auto-immuns

Le diabète de type 1 est volontiers associé à d'autres maladies auto-immunes et en particulier à des endocrinopathies. Ces associations qui constituent les syndromes polyendocriniens auto-immuns (APS pour *autoimmune polyendocrine syndrome*) sont révélatrices de mécanismes partagés interférant avec le contrôle du «soi». Dans la lignée d'Eisenbarth, on décrit actuellement deux formes de syndrome polyendocrinien auto-immun. L'APS de

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

type 1 (ou APECED pour *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) est une maladie autosomique récessive rare liée au gène AIRE (*autoimmune regulator)*. Elle est dominée par la triade insuffisance surrénale–hypoparathyroïdie–candidose chronique. Le diabète est présent dans environ 18 % des cas. L'APS de type 2 est beaucoup plus fréquent. Il s'agit d'une maladie oligogénique de transmission mal connue qui associe entre elles non seulement des endocrinopathies (dysthyroïdies, insuffisance surrénale, ménopause précoce…) mais aussi d'autres maladies auto-immunes (gastrite atrophique de Biermer, maladie cœliaque, hépatite auto-immune, vitiligo, polyarthrite rhumatoïde…). Ces associations sont relativement fréquentes. Ainsi, le diabète de type 1 est-il présent dans 30 à 52 % des séries d'APS de type 2 publiées dans la littérature. L'étude rétrospective allemande portant sur 28 671 patients souffrant de diabète de type 1 et analysant la prévalence des auto-anticorps en fonction de la tranche d'âge (tableau 15.1) montre que les réponses humorales spécifiques d'autres maladies auto-immunes sont très fréquentes dans le diabète de type 1. Il en découle qu'une information des patients sur la symptomatologie de ces maladies et un *screening* systématique des marqueurs biologiques sont recommandés pour les maladies fréquentes à début paucisymptomatique ou potentiellement graves (encadré 15.1).

Des auto-antigènes bêta-insulaires ciblant une réaction humorale

La découverte d'une immunoréactivité humorale dirigée contre les îlots de Langerhans par Gian Franco Bottazzo en 1974 a été une étape cruciale du développement du concept de diabète auto-immun. Ces anticorps, les ICA *(islet cell antibody)*, étaient détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe de pancréas humain. Des progrès sensibles, tant sur le plan conceptuel que méthodologique, ont été obtenus quand les auto-antigènes reconnus par ces anticorps ont été chimiquement définis. On sait actuellement que cette réponse est très large dans le champ antigénique couvert mais on peut considérer qu'un petit nombre d'auto-antigènes sont prédominants :

- **les anticorps antidécarboxylase de l'acide glutamique (GAD) :** la GAD (isoforme de 65 kd) est une enzyme présente dans le granule de sécrétion de la cellule β. Les anticorps dirigés contre cette enzyme sont retrouvés présents dans le sérum de 85 % des patients souffrant de diabète de type 1. Ils persistent tout au long de l'évolution de la maladie diabétique, dans la phase préclinique et au cours du diabète avéré quelle que soit la durée d'évolution. Leur spécificité est excellente (moins de 1 % de sérums positifs dans la population générale). Ces qualités confèrent à ce dosage une excellente performance diagnostique pour caractériser le diabète de type 1 même dans ses formes cliniques atypiques et/ou après plusieurs années d'évolution ;
- **les anticorps anti-IA-2** : ces anticorps (IA-2 pour *insulinoma antigen-2*) sont dirigés contre une protéine transmembranaire apparentée à la famille des tyrosines phosphatases. On retrouve des anticorps anti-IA-2 dans 50 % des cas de diabètes de type 1 récents. Ils sont d'autant plus fréquents que le patient est jeune. Ils ont tendance à progressivement disparaître après le diagnostic ;
- **les anticorps anti-insuline et pro-insuline** : ces anticorps sont surtout retrouvés chez les diabétiques âgés de moins de 15 ans. Leur prévalence est de 50 % environ. Ils ne peuvent être recherchés qu'avant la mise sous insuline puisqu'après celle-ci, ils vont se diluer dans l'immunoréactivité induite par le traitement. Ils pourraient être

Tableau 15.1 Prévalence des divers auto-anticorps* au cours du diabète de type 1 en fonction de l'âge.

Tranches d'âge	< 12 ans	12–18 ans	18–30 ans
Ac-diabète type 1	84,1 %	81,4 %	74,5 %
Ac-thyroïdopathies	11,4 %	22,6 %	26,9 %
Ac-maladie cœliaque	20,7 %	21 %	19,2 %
Ac-atrophie gastrique	11,1 %	15,6 %	22,7 %
Ac-maladie Addison	3 %	3,3 %	3,6 %

* Les Ac-diabète type 1 somment les ICA, les anti-GAD, les anti-IA-2 et les anti-insuline. Les Ac-thyroïdopathies sont représentés par les Ac antithyroperoxydase et antithyroglobuline. Les Ac-maladie cœliaque somment les Ac antigliadine (IgA et IgG) et les Ac antitransglutaminase tissulaire. Les Ac-atrophie gastrique sont les anticorps anticellules pariétales gastriques. Les Ac-maladie d'Addison sont les Ac antisurrénale.
Source : Warncke K et al. *Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes : a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database.* Diabetes Care *2010 ; 33(9) : 2010-2.*

Encadré 15.1 Dépistage précoce des maladies auto-immunes associées au cours du diabète de type 1

La fréquence des associations avec d'autres maladies auto-immunes incite à informer les patients des risques qu'ils ont de développer ces affections.
Une description des signes évocateurs doit leur être fournie pour un diagnostic précoce de ces affections : hypoglycémies, fatigue et mélanodermie pour la maladie d'Addison ; troubles de la coordination et anémie pour la maladie de Biermer ; diarrhée, douleurs abdominales et ostéopénie pour la maladie cœliaque ; rhumatismes inflammatoires pour la polyarthrite chronique…
Un dépistage systématique des marqueurs biologiques peut être envisagé pour les affections fréquentes et à début torpide et/ou pour des maladies potentiellement graves. On propose de réaliser tous les 5 ans :

- anticorps antithyropéroxydase et/ou TSH pour la thyroïdite auto-immune ;
- anticorps antisurrénale (ou anticorps anti-21-hydroxylase) pour la maladie d'Addison ;
- anticorps antitransglutaminase ± endomysium pour la maladie cœliaque ;
- anticorps antiparoi gastrique et/ou gastrinémie à jeun pour la maladie de Biermer.

En cas de positivité des anticorps, la surveillance annuelle des marqueurs hormonaux correspondants s'impose (TSH, ACTH/cortisol, gastrinémie…).

les premiers à apparaître au cours de la vie chez les sujets prédisposés au diabète de type 1 (étude BABYDIAB) ;

- **les anticorps dirigés contre le transporteur ZnT-8** : ZnT-8 est un transporteur qui équilibre les échanges de zinc dans la cellule β. On connaît le rôle stabilisateur des atomes de zinc sur la molécule d'insuline dans le granule de sécrétion. La recherche d'anticorps spécifiques n'est pas encore rentrée dans les dosages de routine. Cependant cette immunoréactivité pourrait identifier un quart des patients porteurs d'un diabète de type 1 et qui sont négatifs pour les autres auto-anticorps.

Le diagnostic nosographique du diabète de type 1 repose essentiellement sur la recherche des anticorps anti-GAD et plus accessoirement sur les anticorps anti-IA-2 et les anti-insuline. Les ICA ne sont quasiment plus utilisés. Nous verrons plus loin que ces outils sont aussi d'excellents paramètres pour calculer le risque de développer un diabète chez un patient exposé.

En revanche, il semble que ces auto-anticorps soient relativement peu impliqués dans les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à la destruction des cellules productrices d'insuline. Ils sont plus des marqueurs que des agents de la maladie auto-immune.

Immunité cellulaire, responsable principal de la perte des cellules β

L'importance de l'immunité cellulaire dans la genèse du diabète de type 1 est illustrée par la lésion anatomique du diabète constatée au cours du diabète récent, l'insulite. Il s'agit d'une infiltration des îlots de Langerhans par des immunocytes. Chez l'homme, l'infiltrat péri- et intra-insulaire est représenté principalement par des lymphocytes cytotoxiques (CD8+) auxquels sont associés quelques lymphocytes CD4+ et des macrophages. Les lymphocytes B semblent recrutés au fur et à mesure que la destruction des cellules β s'étend. Les cellules NK et les plasmocytes sont très rares. Le transfert adoptif du diabète a été observé chez la souris NOD et le rat BB avec des lymphocytes T. Les lymphocytes B ne sont pas indispensables au transfert. En général, le transfert nécessite soit l'affaiblissement du système immunitaire du receveur, soit une activation préalable des lymphocytes du donneur. Chez l'homme, des observations de cas de diabète de type 1 ont été rapportées après greffe allogénique de moelle osseuse.

Le diabète de type 1 est une maladie qui fait intervenir une réponse lymphocytaire de type Th1. La destruction des cellules β est la résultante d'une coopération cellulaire faisant participer des lymphocytes cytotoxiques (CD8), des lymphocytes *helper* (CD4) au phénotype Th1 (sécrétion d'IL-2, d'IL-12 et d'INF-γ) et des populations régulatrices comme les lymphocytes CD4 au phénotype Th2 (sécrétion d'IL-4) ou les lymphocytes Treg au phénotype Th3 (sécrétion de TGF). La présentation des antigènes aux lymphocytes se fait par le biais des cellules dendritiques, les lymphocytes B et les macrophages. Le paradigme très simplifié de ces mécanismes est représenté sur la figure 15.1. Ce maillage extrêmement complexe est difficile à étudier. Des tests *in vitro* explorant les réponses cellulaires dirigées contre des peptides spécifiques du tissu pancréatique ont été mis au point dans de nombreux laboratoires de recherche mais aucun, à ce jour, n'a pu

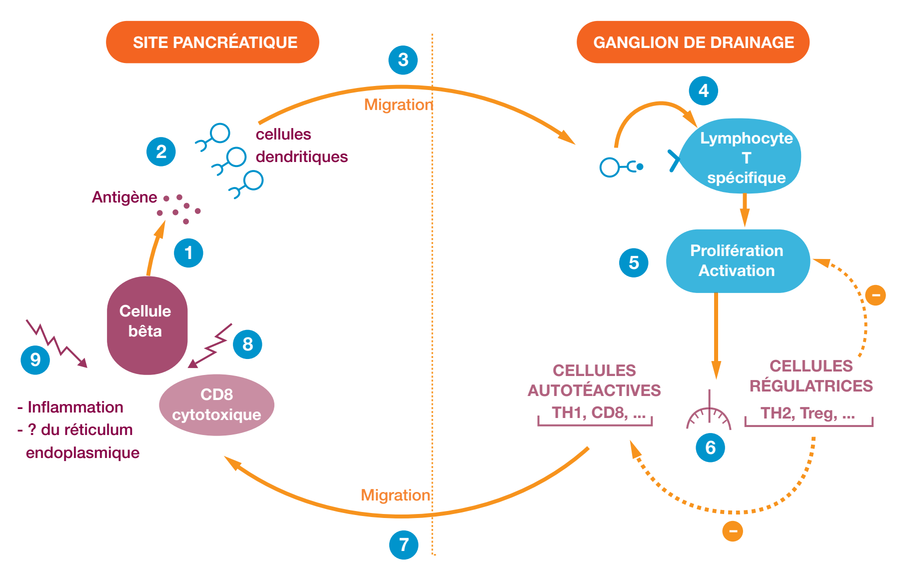


Figure 15.1 Représentation schématique des diverses étapes qui, en périphérie, au niveau de l'organe lui-même conduisent à l'activation et à la prolifération (le *priming*) du système immunitaire et à la destruction des cellules β par les mécanismes d'auto-immunité cellulaire (cytotoxicité). Deux compartiments sont distingués : l'îlot de Langerhans et le ganglion de drainage. Les diverses étapes sont indiquées par des numéros. 1. Libération des auto-antigènes à partir des cellules β, à la suite de phénomènes d'apoptose qui peuvent être spontanés, provoqués par une réaction inflammatoire et/ou oxydative ou encore créés par une infection virale, par un toxique… 2. Captage de ces auto-antigènes et transformation en peptides spécifiques par des cellules dendritiques ou autres cellules présentatrices (macrophages…). 3. Migration de ces cellules présentatrices de l'antigène vers le ganglion de drainage. 4. Présentation des peptides antigéniques par les cellules dendritiques ou macrophagiques aux lymphocytes T spécifiques en association avec des mécanismes de cosignalisation (cytokines, CD28…). 5. Prolifération et activation de ces populations lymphocytaires T spécifiques. 6. Balance entre les populations autoréactives (CD4 helper, CD8 cytotoxiques…) et celles qui ont un rôle régulateur (TH2, Treg…). 7. Migration des lymphocytes autoréactifs vers l'îlot de Langerhans. 8. Processus de cytotoxicité médiés par les lymphocytes CD8. 9. Effets délétères de l'inflammation et du stress du réticulum endoplasmique sur la fonction et la survie des cellules β.

être suffisamment reproductible pour devenir une exploration de routine. Pourtant cette exploration est éminemment nécessaire pour le repérage des situations critiques dans la phase préclinique de la maladie ou pour le monitorage des essais d'immuno-interventions préventives ou curatives.

La cellule β « complice » des mécanismes auto-immuns

Le rôle joué par la cellule β dans cette destruction n'est pas neutre. C'est elle qui présente une partie de ses auto-antigènes à sa membrane, s'exposant ainsi aux cellules cytotoxiques spécifiques. C'est elle aussi qui les relâche dans l'environnement où ils seront captés par les cellules présentatrices d'antigènes. Celles-ci migreront ensuite vers le ganglion de drainage où elles pourront activer et faire proliférer des clones T autoréactifs (voir figure 15.1).

Par ailleurs, la diminution de la masse de cellules β entraîne une hyperactivité sécrétoire des cellules restantes. Cette contrainte sécrétoire va induire fortement les mécanismes de défense contre le stress du réticulum endoplasmique. L'activation soutenue et chronique de la réaction UPR *(unfolding protein response)*, destinée à limiter la sortie des protéines mal formées, conduit à une dérivation vers des phénomènes d'apoptose et à la mort cellulaire. Il est possible aussi que des cellules β soumises à un surrégime pourraient exposer plus d'auto-antigènes à leur membrane, boostant ainsi une maladie auto-immune active.

Ces mécanismes expliquent pourquoi des phénomènes de rémission ou de « lune de miel » ont été observés chez des diabétiques de type 1 quand l'insulinothérapie a été très intensive dans les jours ou semaines suivant le diagnostic. Il faut enfin noter que l'atteinte des cellules β est très hétérogène au sein du pancréas suggérant que les diverses cellules, en fonction de l'environnement local, peuvent avoir des sensibilités particulières à la maladie auto-immune.

Histoire naturelle du diabète de type 1

Les modèles animaux et la capacité de mesurer les anticorps dirigés contre des antigènes β-insulaires ont permis de montrer que le diabète clinique est en fait la cicatrice indélébile d'une maladie auto-immune silencieuse. Le diabète apparaît quand plus de 80 % de la masse cellulaire β est perdue. La période de prédiabète est d'autant plus intéressante qu'elle pourrait être le moment d'intervenir pour éviter la future insulino-dépendance. Ce concept a conduit à un schéma–paradigme proposé par Eisenbarth (figure 15.2). Sur un terrain génétique prédisposant, suite à un ou plusieurs événements environnementaux (infection, stress, toxique…), se déclenche une maladie auto-immune qui va conduire à la perte des cellules β. Une des limites de ce schéma est d'occulter la vitesse de la destruction, son caractère linéaire ou non, la possibilité d'arrêt ou de reprise évolutive, qui restent actuellement des inconnues. On peut néanmoins supposer que la rapidité des phénomènes en cause ne peut pas être la même pour un diabète très précoce survenant chez un enfant ou pour un diabète de type 1 lent dit encore LADA survenant chez un adulte. La date d'apparition des auto-anticorps marqueurs de la maladie auto-immune peut être très précoce, dès la première année de vie, comme l'a montré l'étude prospective BABYDIAB portant sur des enfants de parents diabétiques suivis dès la naissance. On sait enfin que l'immunisation anti-β-insulaire peut perdurer longtemps, sinon définitivement, puisque des cas de reprises évolutives ont été décrits après greffe de pancréas chez des patients diabétiques de type 1.

Cette phase préclinique est accessible par la mesure des divers anticorps dirigés contre les cellules β et par des tests fonctionnels explorant soit la tolérance au glucose soit la sécrétion d'insuline. Le risque augmente avec la multiplication du nombre d'auto-anticorps positifs et/ou l'association d'un auto-anticorps et de marqueurs fonctionnels anormaux. En fait, l'utilisation de ces outils ne permet pas de prédire ou d'exclure formellement le diabète chez un individu à risque. Ces méthodes se contentent de quantifier pour un individu le risque de développer la maladie dans un espace de temps donné. L'intérêt pour les familles est faible car le concept de probabilités, par son incertitude, ne peut que renforcer leur inquiétude. En revanche, ces informations sont cruciales pour concevoir des études interventionnelles, sélectionner les candidats et évaluer les effectifs nécessaires pour répondre à la question posée. Des essais de prévention, comme ENDIT testant la nicotinamide ou DPT-1 testant l'insuline orale, ont prouvé la véracité du calcul de risque même si malheureusement ces traitements se sont révélés finalement inefficaces. On déduira de ces notions que le dépistage du prédiabète de type 1 ne peut se concevoir que dans les mains d'équipes compétentes pour gérer correctement l'angoisse des individus et de leur famille. Cette procédure ne doit jamais être gratuite. Elle doit conduire à l'éventuelle inclusion des sujets dépistés dans un programme de prévention du diabète de type 1.

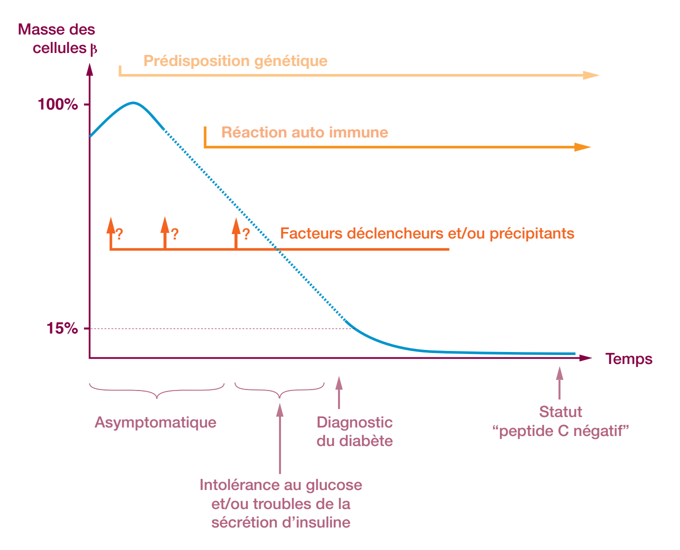


Figure 15.2 Schéma dit « de Georges Eisenbach » représentant la perte progressive de la masse des cellules β au cours de l'histoire naturelle du diabète de type 1. Il s'agit d'un schéma théorique issu de données expérimentales et humaines illustrant le paradigme actuel. Il y a tout lieu de penser que les mécanismes réels sont bien plus complexes.

Génétique du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie complexe reposant sur une susceptibilité multi- ou oligogénique et l'intervention de facteurs environnementaux. Ce mode de prédisposition est illustré par le fait que des antécédents familiaux de diabète ne sont retrouvés que dans seulement environ 15 % des patients. Il existe cependant des familles où les cas de diabète de type 1 sont particulièrement nombreux. Le risque pour la descendance des patients diabétiques varie en fonction du sexe du propositus : 3 % si la mère est diabétique, 4 % si c'est le père. Pour les germains, le risque est de 5 % dans la fratrie. Les paires de jumeaux monozygotes ne sont concordantes que dans 30 à 70 % des cas, même si ce chiffre peut être amené à croître dans des études portant sur la vie entière.

Le principal système génique de prédisposition identifié est représenté par les antigènes du CMH de classe deux, notamment HLA β DQ associé à HLA DR. Il pourrait représenter 40 % de la transmission génétique du diabète de type 1. Le génotype conférant le risque le plus élevé est représenté par une hétérozygotie DR3-DQ2/ DR4-DQ8 (DQ2 pour DQA1*0501, DQB1*0201 et DQ8 pour DQA1*0301, DQB1*0302). En revanche, le génotype HLA DQB1*0602 confère une protection vis-à-vis du risque de diabète même chez les sujets porteurs d'auto-anticorps dirigés contre le pancréas. La nature des allèles de prédisposition peut varier selon le fond génétique de la population. Il faut noter toutefois que l'étude du CMH n'a pas d'utilité clinique en routine. En effet, curieusement les gènes du diabète de type 1 sont des gènes communs que l'on retrouve fréquemment dans la population normale. Par exemple, les génotypes HLA comportant soit DR3, soit DR4, soit les deux sont présents chez plus de 85 % des diabétiques français, mais 30 % de la population générale exprime les mêmes allèles. Il s'agit bien de gènes de susceptibilité et non de gènes pathogènes. On pense que ces molécules HLA interviennent dans la présentation des peptides immunogènes par les cellules présentatrices aux lymphocytes T, notamment au niveau du thymus. Ces phénomènes, finement régulés, conditionnent la tolérance du soi.

Il existe plus d'une vingtaine d'autres gènes de prédisposition qui pourraient être impliqués. Le deuxième gène est caractérisé par une partie de taille variable à proximité de la partie régulatrice du gène de l'insuline (VNTR de l'insuline, *variable number tandem repeat*). Il conditionnerait le niveau d'expression du gène de l'insuline au niveau des cellules épithéliales médullaires thymiques impliquées dans la sélection négative des lymphocytes dans cet organe. Parmi les autres gènes dont certains sont encore inconnus, on retrouve des gènes impliqués dans le fonctionnement du lymphocyte T (par exemple PTP-N22 retrouvé dans de multiples maladies auto-immunes) ou responsables de la régulation des réseaux cytokiniques, voire de la lutte antivirale… L'identification des gènes impliqués suggère qu'il existe une grande hétérogénéité dans l'héritabilité d'un sujet à l'autre. Des associations géniques ou des confrontations gènes–facteurs d'environnement peuvent varier d'un sujet à l'autre. Les étapes participant à la rupture de tolérance des cellules β seraient ainsi diverses : la sélection négative thymique, le contrôle de l'activité des lymphocytes T par des cellules régulatrices, la présentation des auto-antigènes en périphérie, l'ambiance cytokiniques, la cellule β elle-même… On comprend que cette complexité ralentisse la découverte d'un traitement préventif ou curatif.

Facteurs d'environnement

Le caractère incomplet du taux de concordance dans les paires de jumeaux dont un des individus est diabétique, des variations d'incidence sur des populations migrantes, un gradient décroissant Nord–Sud de l'incidence du diabète de type 1 en Europe (avec une mystérieuse exception représentée par la Sardaigne qui possède probablement des spécificités génétiques puisque cette sensibilisation persite chez les migrants sur le continent) suggèrent l'implication de facteurs de l'environnement. L'augmentation de prévalence et la diminution de l'âge moyen de survenue constatée ces derniers 50 ans sont une preuve des pressions de l'environnement sur la pathogénie du diabète de type 1. Des variations si rapides ne peuvent pas être expliquées par une sélection génique. Le rôle des virus est envisagé. Des entérovirus comme certains Coxsackie peuvent provoquer d'authentiques diabètes chez l'animal comme chez l'homme. Des protéines virales ont été repérées dans les cellules β dans des pancréas de patients diabétiques. Ces virus pourraient intervenir très tôt, au cours de la vie intra-utérine. Ils seraient alors des agents déclenchants. Ils pourraient aussi intervenir plus tard et seraient alors plutôt précipitants. Ces deux propositions d'ailleurs ne sont pas exclusives. À l'opposé, une hypothèse dite « hygiéniste » attribue l'augmentation des cas de diabète de type 1 à des sociétés trop propres (assainissement, vaccins, traitements antiseptiques…) ayant éradiqué germes et parasites et empêchant ainsi une éducation correcte du système immunitaire pendant l'enfance. Ce défaut favoriserait l'émergence ultérieure de maladies auto-immunes et des états d'atopie. Il a été montré que la naissance par césarienne pourrait favoriser le développement ultérieur du diabète chez des sujets à risque, possiblement en modifiant la constitution du microbiote intestinal. Une autre hypothèse fait intervenir l'introduction trop précoce chez le nourrisson de protéines étrangères (lait de vache en particulier) à un moment où la barrière intestinale est encore immature. Une étude réalisée en Finlande a montré que l'allaitement maternel, ou à défaut l'usage d'hydrolysats de la caséine, dans les six premiers mois de la vie diminuait le titre et le nombre des auto-anticorps chez des sujets génétiquement prédisposés. De rares substances toxiques (dont un raticide) ont pu être incriminées dans quelques cas ponctuels. La responsabilité des stress pourrait aussi être envisagée, mais plutôt comme facteurs précipitants que causaux. On doit cependant reconnaître que beaucoup d'inconnues persistent sur ce versant de la pathogénie du diabète, éloignant d'autant une prévention par l'éradication de ces facteurs environnementaux.

Histoire naturelle du diabète et conséquences pratiques

Le paradigme actuel est représenté par un schéma établi par Georges Eisenbarth (voir figure 15.2). Cette représentation somme nos connaissances mais comme tout schéma

contient des approximations ou des simplifications. Dans le doute, elle figure la perte des cellules productrices d'insuline comme un phénomène linéaire en fonction du temps (ce qui est sans doute faux) tout en ne faisant pas figurer d'échelle numérique en mois ou années. On ne sait toujours pas comment cette destruction se constitue et nous manquons de marqueurs d'activité de la maladie auto-immune.

Ce schéma permet cependant de définir des périodes dans l'histoire naturelle du diabète et d'envisager pour chacune des interventions thérapeutiques spécifiques :

- la prédisposition : éradication des facteurs environnementaux ou vaccination, étayage d'une tolérance insuffisante… ;
- la maladie auto-immune active : immunomodulations correctrices, protection des cellules β… ;
- le diagnostic clinique : immunothérapie de sauvetage, préservation des cellules résiduelles, stimulation des phénomènes de régénération… ;
- le diabète installé : remplacement cellulaire, activation de la régénération…

Les modèles animaux de diabète auto-immun (souris NOD et rats BB) sont relativement faciles à traiter ou à prévenir. Ce n'est malheureusement pas le cas du diabète de type 1 humain. Les essais de prévention (insuline orale ou sous-cutanée, nicotinamide) chez des patients à risque ont échoué. Les tentatives d'immuno-intervention lors du diagnostic clinique chez des patients présentant encore une sécrétion insulinique résiduelle se sont soldées pour la plupart par des échecs. Seules des immunosuppressions par ciclosporine A, anticorps anti-lymphocytes T (anti-CD3) ou anti-lymphocytes B (anti-CD20) ont permis d'obtenir une forme de sursis dans la perte de la capacité résiduelle insulinique sans parvenir à guérir les patients. Les tentatives de vaccination par les auto-antigènes spécifiques (GAD ou insuline) se sont aussi soldées par des échecs. Autant certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques ont pu bénéficier des progrès de l'immunothérapie, autant le diabète de type 1 reste en retard à ce niveau (encadré 15.2).

Encadré 15.2 Que peut-on dire aux patients et à leur famille à propos de la pathogénie du diabète de type 1 ?

Le praticien doit pouvoir répondre à des interrogations que les patients et leur famille nous posent ou même devancer celles qu'ils gardent pour eux.

Pourquoi suis-je devenu diabétique ? Les patients peuvent très bien comprendre les mécanismes d'une maladie complexe faisant intervenir des associations variables de gènes de prédisposition et/ou des facteurs environnementaux. Cette explication a le mérite de corriger des associations erronées parfois culpabilisantes vis-à-vis de certains événements de vie, des erreurs alimentaires, des traumatismes…

Que risquent mes enfants ? Le risque est de 3 % si la mère est diabétique et de 4 % si c'est le père, soit des risques suffisamment faibles pour limiter l'inquiétude et des conduites aberrantes et anxiogènes vis-à-vis des enfants (régime rigoureux, contrôles glycémiques fréquents… qui ne servent à rien).

Peut-on prédire le diabète chez un individu ? Non, mais on peut évaluer le risque de manière probabiliste grâce à des outils biologiques relativement simples, toutefois cette démarche ne peut s'envisager que si le sujet peut être inclus dans un essai clinique de prévention géré par une équipe scientifique compétente.

Quels sont les progrès attendus en matière de traitement ? Il faut leur faire comprendre que les connaissances sur la pathogénie du diabète de type 1 progressent rapidement grâce à une recherche soutenue. Des expériences de traitements immunomodulateurs sont actuellement menées dans de nombreuses équipes internationales. Le diabète de type 1 a été caractérisé comme une entité auto-immune depuis les années 1970. Le bilan des connaissances acquises ces 40 années est impressionnant et augure favorablement de l'avenir.

Diversification de la présentation clinique du diabète de type 1

Le diabète de type 1 dans sa forme classique ne pose pas de grand problème d'attribution nosographique. Il s'agit d'un diabète survenant brutalement chez un sujet jeune de poids normal et sans grands antécédents familiaux de diabète. Le tableau clinique est représenté par un syndrome cardinal : polydipsie–polyurie, amaigrissement–faim exacerbée. On assimile ce début clinique à un « coup de tonnerre dans un ciel serein » tant les patients sont parfois capables d'en dater le début précisément. La carence en insuline s'exprime par l'importance de la perte de poids et par la présence de corps cétoniques dans les urines. L'acidocétose peut devenir le mode de révélation quand tous ces signes n'ont pas donné lieu à suffisamment d'attention de la part de l'entourage et/ou du médecin. Les associations de malades et les sociétés savantes essayent de limiter au maximum ce mode d'entrée assez dramatique dans la maladie grâce à une sensibilisation des médecins généralistes et de la population aux premiers signes du diabète.

Mais les choses ont passablement changé et de nouveaux modes de présentation sont apparus ces dernières décennies.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population générale et sont début de plus en plus précoce font que certains cas de diabète de type 1 vont survenir chez des sujets jeunes et obèses. Les marqueurs spécifiques de la maladie que sont les auto-anticorps seront particulièrement utiles pour rattacher l'hyperglycémie à un diabète de type 1.

L'insulino-dépendance peut manquer chez certains sujets, surtout si le diagnostic a été précipité par un événement intercurrent ou encore est survenu à l'occasion d'un bilan systématique. Cette insulino-indépendance peut être primitive ou obtenue après une courte période d'insulinothérapie intensifiée. On parle de « rémission » ou de « lune de miel ». Il s'agit d'un véritable diabète de type 1 mais du fait d'une insulino-sécrétion résiduelle appréciable, l'hyperglycémie peut être contenue par le régime et/ou des hypoglycémiants oraux. La durée de cette période est limitée. Elle se prolonge en général quelques mois, rarement plus d'un an et demi. Pendant cette période, certains médecins préfèrent maintenir l'insulinothérapie à doses faibles pour ne pas encourager l'illusion d'une guérison et éviter le décou-

ragement qui accompagnera irrémédiablement la reprise de l'insulinothérapie au décours de la rémission.

On décrit aussi une forme particulière de diabète de l'adulte nommée diabète de type 1 lent ou LADA *(latent autoimmune diabetes in adult)*. Il s'agit d'un diabète qui survient à l'âge adulte et qui, pendant plusieurs années, peut être équilibré par des hypoglycémiants oraux. Mais ce diabète non insulino-dépendant se distingue du diabète de type 2 par la présence d'auto-anticorps et une évolution plus rapide vers l'échec secondaire des hypoglycémiants oraux et le recours à l'insuline. Sa fréquence n'est pas si rare. Dans l'étude UKPDS, le LADA pourrait représenter environ 10 % des patients étiquetés initialement diabète de type 2 et ce d'autant plus qu'ils sont plus jeunes et/ou moins obèses. Cette forme partage quelques analogies avec le diabète de type 1 (auto-anticorps, lien avec le CMH), mais il existe quelques discordances qui rendent cette attribution nosographique encore discutée.

Le diabète de type 1 peut aussi être découvert à l'occasion du diagnostic d'un diabète gestationnel. La nécessité d'une insulinothérapie pendant la grossesse et la persistance du diabète après l'accouchement sont la règle dans cette étiologie de diabète gestationnel. La mesure systématique des anticorps anti-GAD chez les femmes présentant un diabète gestationnel est un moyen efficace pour rapidement les caractériser.

Enfin, on connaît des cas cliniquement latents de certains individus, apparentés de diabétiques ou porteurs de maladies auto-immunes et non encore diabétiques, qui présentent plusieurs auto-anticorps spécifiques du diabète de type 1 et/ou des signes métaboliques comme une non-réponse insulinique rapide au glucose IV, une intolérance au glucose et/ou une hyperglycémie modérée à jeun. Pour ces sujets, le risque de développer un diabète dans les 5 ans est important.

À l'opposé, certaines présentations en imposent pour un diabète de type 1 et répondent en fait à d'autres étiologies. Le syndrome de Wolfram, maladie monogénique, sera évoqué si le diabète de type 1 est associé à une atrophie optique et n'est pas accompagné d'auto-anticorps circulants. Le diabète MODY-3 peut avoir un mode de présentation qui ressemble à un diabète de type 1. On y pensera devant une histoire familiale de diabètes (insulino-dépendants et non insulino-dépendants) évocatrice d'une transmission autosomique dominante et en l'absence de réaction humorale anti-cellules β pancréatiques. Certains diabètes mitochondriaux peuvent aussi ressembler à des diabètes de type 1 lent. La présence d'une surdité et d'une transmission matrilinéaire du diabète et du trouble auditif attirera l'attention du clinicien. Là encore, les auto-anticorps sont absents dans la plupart des cas. La mesure des anticorps anti-GAD, anti-IA-2 et anti-insuline reste donc une nécessité même devant un mode d'expression typique de diabète de type 1 pour réattribuer le diabète à sa véritable cause.

Objectifs de la prise en charge thérapeutique et évaluations

La disparition quasi totale des cellules β productrices d'insuline explique le caractère plus tranché de l'expression clinique et des objectifs thérapeutiques de cette forme de diabète. L'insulinothérapie est nécessaire pour le maintien de la vie. Par ailleurs, au moyen de cette supplémentation hormonale le contrôle glycémique doit s'approcher au plus près des régulations physiologiques sans induire pour autant des malaises hypoglycémiques sévères. Ces objectifs sont recherchés par les schémas d'insulinisation de type « basal–bolus » réalisés avec des injections multiples ou par la pompe à insuline.

La justification de ces exigences de bon contrôle métabolique provient de l'étude DCCT/EDIC (1993) sur laquelle nous reviendrons. Cette étude randomisée a définitivement confirmé que l'incidence des complications micro- et macrovasculaires est très favorablement influencée quand l'HbA1c se rapproche ou passe en dessous des 7 %. Cette étude *princeps* a aussi mis le doigt sur le fait que toute intensification du traitement du diabète pouvait s'accompagner d'une augmentation du nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement comprend plusieurs niveaux également nécessaires décrits ci-dessous.

Mesure de l'HbA1c

La mesure de l'HbA1c (ou hémoglobine glyquée) est utile pour évaluer la qualité de l'équilibre glycémique des 2 ou 3 mois précédents. Le phénomène de glycation de la chaîne β de la globine est en effet non enzymatique et irréversible. Toute poussée d'hyperglycémie, survenue au cours de la vie des globules rouges, sera indélébilement enregistrée dans son intensité et sa durée par ce processus. Ce dosage est d'autant plus intéressant qu'il est standardisé au niveau international pour que ses résultats soient comparables à ceux de l'étude épidémiologique DCCT qui a conditionné les objectifs thérapeutiques figurant dans les recommandations des sociétés savantes (standardisation NGSP/DCCT). Il est possible aussi d'évaluer la glycémie moyenne d'un sujet à partir du seul chiffre d'HbA1c (tableau 15.2).

L'objectif dépend de l'âge et des conditions physiologiques. Pour un adulte, l'objectif a été fixé sous une valeur de 7 % (recommandations américaines) ou 7,5 % (HAS). Cette valeur de l'HbA1c doit être obtenue sans malaises hypoglycémiques sévères. Pour des populations à risque neurologique accru si justement des malaises hypoglycémiques devaient survenir, comme les enfants ou les sujets âgés, les Américains acceptent de relever cette valeur limite à 7,5 voire 8 %. En revanche chez la femme enceinte, les objectifs sont plus rigoureux sous 6,5 % et recherchent même la normalisation. On reverra à la hausse ces objectifs dans plusieurs conditions :

- chez les patients dont l'espérance de vie est réduite par l'âge ou une pathologie intercurrente ;
- chez les sujets qui risquent de pâtir de l'hypoglycémie au niveau neurologique (enfant, sujets âgés, antécédents d'accidents vasculaires cérébraux…) ;
- quand une maladie ou un traitement augmente singulièrement le risque d'hypoglycémies sévères (insuffisance rénale, diabète pancréatoprive, neuropathie digestive sévère…).

Tableau 15.2 **Abaque de correspondance entre HbA1c et glycémies moyennes*.**

HbA1c	Glycémie nycthémérale évaluée moyenne (intervalle de confiance)
5 %	0,97 g/L (0,76–1,20 g/L)
6 %	1,26 g/L (1,00–1,52 g/L)
7 %	1,54 g/L (1,23–1,85 g/L)
8 %	1,83 g/L (1,47–2,17 g/L)
9 %	2,12 g/L (1,70–2,49 g/L)
10 %	2,40 g/L (1,93–2,82 g/L)
11 %	2,69 g/L (2,17–3,14 g/L)
12 %	2,98 g/L (2,40–3,47 g/L)

* Abaque obtenu dans une population américaine de diabétiques (type 1 et type 2) par comparaison soit à des contrôles multiples de la glycémie capillaire, soit aux données de dispositifs sous-cutanés de mesure de la glycémie en continu. Cette glycémie moyenne évaluée à partir du chiffre d'HbA1c doit être donnée à titre indicatif compte tenu des variations possibles au sein de l'intervalle de confiance.
Source : Nathan DM et al. *A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values.* Diabetes Care *2008 ; 31(8) : 1473–8.*

On rappellera qu'il existe des cas où la valeur d'HbA1c mesurée n'est plus représentative des variations glycémiques des 2 à 3 mois précédents. C'est le cas des hémoglobinopathies qui peuvent conjuguer un risque d'interférence dans le dosage et un *turn-over* des globules rouges accéléré. On se méfiera des états d'anémie, des traitements par érythropoïétine ou interféron, des saignées, qui tous peuvent modifier le temps d'exposition des globules rouges aux variations glycémiques. Il peut être utile dans ce cas soit de renforcer l'autocontrôle glycémique, soit d'utiliser un autre marqueur d'équilibre comme la *fructosaminémie* (la plus accessible en routine) ou l'albumine glyquée. C'est un pis-aller car le temps de recul n'est alors que de 3 semaines et les valeurs cibles sont bien moins caractérisées que pour l'HbA1c. De grandes variations du métabolisme des protéines (syndrome néphrotique, gammapathies) peuvent aussi biaiser l'évaluation du contrôle glycémique par ce paramètre.

En cas de divergences entre la valeur de l'HbA1c et les glycémies de l'autocontrôle glycémique, le praticien doit renouveler le dosage. Si la divergence persiste, il convient d'en rechercher la cause potentielle : glycémies capillaires erronées ou exprimées en unités incorrectes, méconnaissance par l'autocontrôle des périodes post-prandiales ou nocturnes, interférences dans le dosage ou l'interprétation de l'HbA1c (voir plus haut).

Autocontrôle glycémique

L'autocontrôle glycémique est la pierre angulaire de la prise en charge du diabète de type 1 par le patient. Les lecteurs de glycémies capillaires disponibles sur le marché sont rapides et exigent de très petites quantités de sang pour la mesure. Il faut être conscient de leur imprécision relative puisque la limite de variabilité acceptée pour des glycémies supérieures à 1 g/L est de 15 %. Ils sont cependant très utiles pour établir les schémas d'insuline de base et adapter à tout moment le traitement à des variations en plus comme en moins. Certaines études ont confirmé que le nombre de contrôles quotidien était directement corrélé au taux d'HbA1c. La multiplication des mesures est un prérequis à une bonne équilibration glycémique.

Mesure en continue du glucose interstitiel par « méthodes modérément invasives »

La mesure en continue du glucose interstitiel par « méthodes modérément invasives » est une nouvelle technique qui permet de fournir en permanence au patient une évaluation de la glycémie et les tendances ascendantes ou descendantes de celle-ci. Des alarmes peuvent aussi lui signaler quand une valeur absolue ou dérivée, seuil annonciateur d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, est atteinte. Dans certains cas, ces méthodologies peuvent être utilisées comme des holters glycémiques, le patient n'ayant pas accès au résultat avant le débriefing final, mais le plus souvent le patient a un accès direct aux chiffres glycémiques. Ces outils peuvent être considérés comme des aides ponctuelles servant à réactualiser un schéma d'insulinisation inefficace ou créateur d'hypoglycémies. Il s'agit aussi d'un outil de remotivation des patients. La meilleure utilisation serait le port d'un tel appareil quasiment en continu. Cette approche testée aux États-Unis a conduit chez ceux qui ont accepté de porter l'appareil au moins 80 % du temps, a une baisse d'environ 0,8 point d'HbA1c à l'issue de l'année test. Malheureusement, le remboursement des consommables relativement coûteux n'est assuré en routine que par certaines mutuelles privées outre-Atlantique. La Sécurité sociale reconnaît l'acte mais n'a pas prévu de le rembourser sauf exceptions (par exemple la prise en charge de ce matériel chez des patients faisant des hypoglycémies sévères à répétition). Il est vraisemblable que ce type de matériel va se vulgariser dans les années à venir conduisant même à de nouveaux concepts thérapeutiques comme des insulinothérapies asservies à la glycémie ou des relations de conseils à distance par télémédecine. Des recommandations professionnelles ont été publiées pour l'utilisation prolongée de ces matériels pour assurer un maximum de sécurité et un minimum de coût.

Hypoglycémies sévères

Les hypoglycémies sévères, c'est-à-dire nécessitant la participation d'une tierce personne pour être reconnue et corrigée, doivent être les plus rares possibles. Elles déstabilisent le malade dans sa vie sociale et familiale. Elles peuvent être sources d'accidents divers. Le risque de conséquences à long terme sur les fonctions cognitives est discuté. Si ce risque paraît assez faible chez l'adulte, il n'en est pas de même aux deux âges extrêmes de la vie. Les hypoglycémies appellent les hypoglycémies car le cerveau s'habituant à des glycémies basses, les seuils de signalisation clinique et d'intervention contra-insulinique s'abaissent d'autant. Les patients ne ressentant plus leurs hypoglycémies sont à fort risque de cette complication.

Maintien d'un poids normal

Le maintien d'un poids normal est souhaitable. Il faut néanmoins être conscient que le traitement insulinique intensi-

fié peut entraîner une certaine prise de poids modérée qui peut être mal vécue par certains patients, notamment des femmes qui surveillent leur ligne.

Qualité de vie

La qualité de vie est malheureusement toujours entamée par les contraintes liées au traitement et à sa surveillance. Cet effet négatif ne doit pas être banalisé par le thérapeute qui peut devenir rapidement persécuteur par son niveau d'exigence. En revanche, un apitoiement excessif peut conduire à une inertie thérapeutique dommageable pour la santé du patient. Il convient de discuter avec lui pour trouver le meilleur compromis entre les nécessités de l'observance thérapeutique et les désirs de liberté des sujets. Cette attitude empathique est la base de ce que l'on nomme l'alliance thérapeutique.

Contrôle de l'efficacité des mesures de prévention du risque vasculaire

Le contrôle de l'efficacité des mesures de prévention du risque vasculaire est aussi requis. La prise de tension, la vérification que les objectifs en matière de tension artérielle, de LDL-cholestérol, d'activité physique sont remplis, font partie de notre évaluation clinique.

Prise en charge thérapeutique

Insulinothérapie

Le diabète de type 1 nécessite une insulinisation. Il est illusoire de penser qu'une ou deux injections d'insuline, même mélangeant des analogues à profils lent et court, puissent assurer une imprégnation insulinique physiologique. Cette inadaptation risque de créer des phases d'hyperglycémie prandiale et des hypoglycémies à distance des repas. Aussi, le traitement de référence est-il constitué par le schéma dit « basal–bolus » associant la délivrance d'un débit insulinique faible et constant (le « basal ») et des doses de charge juste avant les repas (les « bolus »). Les progrès de l'industrie pharmaceutique ont permis de disposer d'insulines parfaitement adaptées à ces deux rôles, respectivement les analogues lents (glargine et détémir) et les analogues rapides (lispro, asparte et glulisine). Le patient fera son insuline lente le soir afin de pouvoir se baser sur la valeur des glycémies du réveil pour déterminer les doses nécessaires. L'heure d'injection des analogues lents est sans influence sur le niveau d'HbA1c. En revanche, les hypoglycémies semblent facilitées dans les premières 12 heures qui suivent l'injection. Chez les sujets fragiles ou âgés, on pourra préférer une injection matinale. Dans certains cas, l'insuline lente doit être injectée matin et soir pour assurer une imprégnation continue. Le patient enfin s'administrera l'insuline rapide juste avant de passer à table et en mesurera l'effet sur les glycémies post-prandiales. Il pourra être obligé d'injecter une petite quantité d'insuline supplémentaire lors des collations.

Le traitement « basal–bolus » peut aussi être administré par pompe à insuline portable instillant un analogue rapide de l'insuline. L'intérêt de ce procédé qui a démontré une légère supériorité par rapport au schéma précédent est d'avoir une meilleure réactivité et de permettre des modulations du basal au cours de la journée grâce à une programmation horaire automatisée. Les inconvénients tiennent à l'encombrement de la pompe (et à sa visibilité), à la nécessité d'un cathéter qui relie la pompe au site sous-cutané, à des contraintes de gestion des diverses sécurités et alarmes, à un risque accru de décompensation cétosique en cas d'incident sur la filière puisqu'il n'y a pas de dépôt d'insuline sous-cutané. Les améliorations à venir comme la miniaturisation, la suppression du long cathéter selon le modèle des « pompes patchs », le couplage à un moniteur glycémique en continu devraient rendre les pompes encore plus performantes et en améliorer la tolérance.

Quel que soit le type d'administration de l'insuline choisi, pompe ou injections multiples, le patient doit apprendre à gérer en autonomie le choix des doses d'insuline, à adapter son traitement aux conditions alimentaires, aux divers types d'activités physiques et à des situations critiques intercurrentes. Cet apprentissage passe par l'ETP (éducation thérapeutique du patient) et doit être assuré par tous les intervenants – médecin généraliste, diabétologue, diététicienne, infirmière, association de malade – qui entourent le malade.

Nous insisterons sur une technique d'ETP appliquée préférentiellement au diabète de type 1 et qui se développe actuellement en France dans beaucoup de centres de diabétologie : l'insulinothérapie fonctionnelle. Le principe est d'essayer de conférer au patient diabétique un maximum de liberté dans sa vie quotidienne, tout en préservant un respect des besoins insuliniques et en minimisant le risque d'hypoglycémies. Ce projet passe par une déclinaison des divers rôles de l'insuline en attribuant à chacun des formules ou des algorithmes adaptatifs. Ainsi, on distingue :

- une insuline « pour vivre », c'est-à-dire l'insulinisation basale. Les besoins sont en moyenne de 0,3 U/kg/j. On peut aussi les personnaliser en soumettant le patient à des épreuves de jeûne complet ou glucidique de 24 heures ;
- une insuline « pour manger » qui correspond à l'insuline rapide prandiale. L'éducation nutritionnelle des patients, réalisée de manière concomitante, est destinée à leur permettre d'évaluer assez précisément la quantité de glucides qu'ils vont ingérer au cours du repas. À partir de là, des préconisations de doses d'insuline exprimées en ratios (nombre d'unités d'insuline rapide par lot de 10 g de glucides alimentaires) vont être fournies pour chacun des trois repas. Ces ratios sont personnalisés par l'effet de repas tests analysé par le patient et son éducateur diabétologue ;
- l'insuline « pour soigner ». Il s'agit des modifications de la dose d'insuline rapide qu'il convient d'administrer pour corriger une hyperglycémie. On déterminera ainsi la baisse de la glycémie qui est produite par l'injection d'une unité d'insuline rapide supplémentaire. Le patient confronté à une hyperglycémie grâce à un calcul simple saura la dose complémentaire à injecter. Cette éducation comprend aussi une évaluation inverse des quantités de glucides à prendre pour compenser rapidement et sans excès une hypoglycémie.

Les gestes nécessaires au traitement sont revus : injection, choix de la taille de l'aiguille, autocontrôle glycémique,

mesure de l'acétone, injection de glucagon… Les précautions à prendre pour l'activité physique, la gestion de situations exceptionnelles (jeûne, repas de fête, pathologie intercurrente, cétose), le vécu de la maladie sont aussi envisagés avec les patients. Des lecteurs de glycémie ou certaines pompes à insuline sont capables de mémoriser les divers algorithmes personnels du patient et de lui afficher les doses rendues nécessaires par la glycémie du moment et la quantité de glucides à ingérer… Ces programmes éducatifs et ces conduites adaptatives ont été évalués favorablement tant sur la diminution de l'HbA1c, que la réduction du nombre des hypoglycémies sévères et que l'amélioration de la qualité de vie.

Malheureusement, tout le monde ne peut pas bénéficier de ce traitement optimal. Les exclus le sont pour des raisons qui tiennent à des contraintes psychologiques, sociales ou économiques. D'autres schémas d'insulinothérapie sont possibles pour ces patients bien que d'une efficacité moindre que le schéma « basal–bolus ». On peut utiliser des mélanges préformés d'insulines comprenant un certain pourcentage d'analogue rapide de l'insuline (25, 30, 50 ou 70 %) associé à une insuline retardée par le procédé dit NPH *(neutral protamine hagedorn)*. Ces mélanges dits aussi « prémixes » peuvent être utilisés dans des schémas à deux (matin et soir) ou trois injections quotidiennes (matin, midi et soir). Ces modes d'insulinisation ont le mérite apparent d'être plus simples de réalisation mais ils sont beaucoup moins flexibles que le schéma « basal–bolus » et de ce fait offrent moins de liberté aux patients.

Aspects nutritionnels

Le régime préconisé dans le diabète de type 1 a fluctué dans le passé entre restriction glucidique et interdits des glucides simples et des régimes au contraire très hyperglucidiques enrichis en fibres alimentaires. Un consensus relatif est maintenant obtenu. Ce « régime » est très proche de l'alimentation normale telle qu'elle est souhaitée pour la population générale. Il en perd donc même son nom de régime aux connotations très restrictives. Les réserves pour les glucides simples concernent essentiellement les prises isolées en dehors des repas ou collations car dans ces conditions leur pouvoir hyperglycémiant ne sera pas jugulé faute d'injection supplémentaire d'insuline.

Deux attitudes diététiques restent relativement différentes selon les diabétologues : l'une recommande au patient de raisonner en équivalences glucidiques et de maintenir à heures fixes des rations en hydrates de carbone relativement stables d'un jour à l'autre pour s'adapter au schéma insulinique du patient, l'autre, dans la lignée de l'insulinothérapie fonctionnelle, autorise toutes les libertés alimentaires puisqu'elles seront prises en compte dans le calcul de la dose d'insuline. On comprend que l'éducation des patients et leur comportement dans la vie quotidienne seront très différents en fonction de l'adhésion à l'une ou l'autre de ces deux conceptions.

Les progrès certains apportés au « régime » du diabétique par les analogues de l'insuline, tant rapides que lents, sont la suppression du besoin impérieux de faire des collations pour répartir la prise de glucides et éviter les hypoglycémies à distance des repas. Le deuxième avantage apporté par les analogues lents est la liberté de sauter un repas, de pratiquer certains jeûnes rituels ou plus simplement de faire la grasse matinée. L'insulinisation basale assurée par ces analogues lents (ou par la pompe à insuline) permet de choisir ses horaires de repas. Le corollaire est que toute prise de glucides, hors malaise hypoglycémique, peut nécessiter une injection d'insuline rapide. Le goûter reste possible mais bien souvent il exige aussi une injection supplémentaire d'analogue rapide.

Activité physique

Le maintien tout au long de l'évolution d'une activité physique régulière a des avantages indéniables. Elle permet une bonne intégration sociale. Elle restaure une estime du corps dans le contexte d'une maladie chronique, vécue souvent à tort comme une dépréciation. Elle est un facteur de lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires et contre la prise de poids. Elle favorise le développement de circulations collatérales. Le risque d'hypoglycémies qui lui est attaché nécessite une éducation spécifique des patients comportant les objectifs suivants :

- la modulation des doses d'insuline pour la période de l'effort et la phase de récupération ;
- les prises de glucides supplémentaires : précharge en glucides, collation de mi-temps… ;
- les principes de surveillance glycémiques avant, pendant et après l'effort ;
- la vigilance vis-à-vis de la phase de récupération, moment propice aux hypoglycémies ;
- la bonne hydratation ;
- le bilan d'aptitude ;
- les conseils de chaussage et de soins des pieds.

Classiquement, certains sports très risqués étaient interdits aux diabétiques. Les choses ont changé et la plongée sous-marine et l'alpinisme leur sont maintenant accessibles sous couvert d'une évaluation particulièrement stricte de l'aptitude et des précautions adaptées. Seule la pratique en compétition des sports automobiles, du pilotage d'avion, du parachutisme restent encore fermée aux diabétiques de type 1.

Bibliographie

Atkinson MA, Gianani R. The pancreas in human type 1 diabetes : providing new answers to age-old questions. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009 ; 16(4) : 279–85.

Benhamou PY, Catargi B, Delenne B, Guerci B, et al. Société francophone du diabète (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE) and EVADIAC group (EVAluation dans le Diabète des Implants ACtifs). Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes : consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. Diabetes Metab 2012 ; 38 : S65–83, S4.

Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Biomed 2003 ; 74(1) : 9–33.

Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, et al. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes : a meta-analysis. J Child Neurol 2011 ; 26(11) : 1383–91.

DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993 ; 329(14) : 977–86.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004 ; 350(20) : 2068–79.

Foulis AK. Pancreatic pathology in type 1 diabetes in human. Novartis Found Symp 2008 ; 292 : 2–13, discussion 13-8, 122-9, 202-3..

Frier BM. Cognitive functioning in type 1 diabetes : the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) revisited. Diabetologia 2011 ; 54(2) : 233–6.

Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) : a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. Lancet 2004 ; 363(9413) : 925–31.

Greenbaum CJ, Schatz DA, Haller MJ, Sanda S. Through the Fog : recent clinical trials to preserve β-cell function in type 1 diabetes. Diabetes 2012 ; 61 : 1323–30.

Gruessner RW, Pugliese A, Reijonen HK, Gruessner S, et al. Development of diabetes mellitus in living pancreas donors and recipients. Expert Rev Clin Immunol 2011 ; 7(4) : 543–51.

Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes : The U.K. DAFNE experience. Diabetes Care 2012 ; 35(8) : 1638–42.

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 359(14) : 1464–76.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005 ; 353(25) : 2643–53.

Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, et al.; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care 2009 ; 32(12) : 2269–74.

O'Sullivan-Murphy B, Urano F. ER stress as a trigger for β-cell dysfunction and autoimmunity in type 1 diabetes. Diabetes 2012 ; 61 : 780–1.

Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. N Engl J Med 2008 Dec 25 ; 359(26) : 2849–50.

Roep BO. Are insights gained from NOD mice sufficient to guide clinical translation ? Another inconvenient truth. Ann N Y Acad Sci 2007 ; 1103 : 1–10.

Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, et al. DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control ? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006 ; 114(7) : 384–8.

Shah SC, Malone JI, Simpson NE. A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1989 ; 320 : 550–4.

Songini M, Lombardo C. The Sardinian Way to Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol 2010 ; 4(5) : 1248–55.

Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, et al. UKPDS 25 : autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1997 ; 350(9087) : 1288–93.

Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes : etiology, immunology, and therapeutic strategies. Physiol Rev 2011 ; 91(1) : 79–118.

Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al. DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology ; German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes : a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. Diabetes Care 2010 ; 33(9) : 2010–2.

Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes : the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. Diabetes 1999 ; 48(3) : 460–8.

Le diabète de type 2

PLAN DU CHAPITRE

Le diabète de type 2 représente la forme la plus commune de diabète. Sa fréquence ainsi que son extension à des pays émergents sont en nette expansion, faisant considérer par l'OMS que cette maladie pandémique est un véritable problème de Santé publique à l'échelle du globe. Cette maladie probablement hétérogène a une pathogénie complexe associant une susceptibilité familiale multigénique et des facteurs d'environnement très dépendants du mode de vie. Ces derniers offrent des cibles pour une prévention de la maladie. Des essais d'intervention ont montré qu'elle pouvait être relativement efficace au moins à court terme.

Cette maladie ne possède pas de marqueur biologique spécifique et son diagnostic doit être considéré encore aujourd'hui comme un diagnostic d'exclusion. Le traitement dispose d'une pharmacopée étendue agissant sur plusieurs versants de la maladie mais reste décevant du fait d'une propension de la maladie à s'aggraver spontanément avec le temps, poussant à une inflation thérapeutique qui se retrouve souvent en retard dans l'ajustement de l'équilibre glycémique.

Épidémiologie

Le diabète de type 2 représente environ 90 % des cas de diabète dans les pays occidentaux. Il est aussi responsable de la poussée de la pandémie de diabète du fait de son extrême sensibilité au mode de vie (voir chapitre 14). L'augmentation de l'incidence de l'obésité et du surpoids, l'importance de la ration calorique, la sédentarisation et le vieillissement de la population sont des facteurs importants dans cette évolution inquiétante. La ration glucidique (de même que la consommation de sucres simples prise isolément) ne semble pas en cause directement même si quelques études font état d'un rôle de la charge glucidique qui est un paramètre composite tenant compte à la fois de la quantité et de l'index glycémique des glucides consommés. Un rôle possible de l'extension des modificateurs hormonaux dans notre environnement a aussi été suggéré même si le débat reste ouvert.

À l'échelle du monde, il existe aussi une grande hétérogénéité selon les populations. Ces différences répondent à des facteurs socio-économiques et ethniques. L'atlas du diabète établi par l'OMS montre que les pays les plus pauvres sont pour l'instant moins exposés au diabète que les pays industrialisés, mais on a vu que les choses risquent de changer avec la transition nutritionnelle et/ou économique. Certaines populations, en revanche, se distinguent par une prévalence anormalement élevée, de l'ordre de 20–30 %. C'est le cas des Indiens Pima aux États-Unis ou des Micronésiens de l'île de Nauru. Ces exceptions traduisent une sélection génétique dans des isolats ethniques, particulièrement sensibles aux effets du changement brutal de mode de vie.

Physiopathologie

Le diabète de type 2 est probablement une maladie hétérogène qui subira sans doute un démembrement nosographique dans les années à venir. Cependant le point commun à ces diverses formes est l'association à des degrés divers de deux anomalies du métabolisme glucidique : une insulino-résistance des tissus périphériques et un défaut sécrétoire qualitatif et quantitatif de la cellule β des îlots de Langerhans. Le défaut de sécrétion d'insuline est prédominant dans l'apparition du diabète et dans son aggravation progressive avec le temps.

Insulino-résistance

L'insuline sécrétée au cours du diabète de type 2 est structurellement normale, mais les tissus cibles sont beaucoup moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le foie, le muscle et le tissu adipeux. Au niveau hépatique, l'insuline peine à freiner correctement la production de glucose par cet organe. Le muscle, quant à lui, capte moins de glucose pour une valeur donnée de l'insulinémie. Enfin, dans le tissu adipeux, la lipase hormonosensible est imparfaitement inhibée par l'insuline, conduisant à une relâche importante d'acides gras libres, notamment en période prandiale. Cet excès d'acides gras en retour concourt à diminuer encore la captation de glucose par le muscle.

Cette insulino-résistance est associée le plus souvent à un excès de poids et à une répartition abdominale de la graisse (obésité androïde) telle qu'on la voit dans le syndrome

métabolique. D'autres situations qui entraînent un état d'insulino-résistance, comme la grossesse ou des traitements par les glucocorticoïdes, peuvent aussi favoriser le développement de diabètes. L'insulino-résistance est en général dépistée sur des critères cliniques. Certains paramètres ou tests d'investigation clinique comme les « clamps hyperinsulinémiques et euglycémiques » permettent de caractériser et de quantifier la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (principalement le muscle), mais ils sont très peu utilisés en routine car ils sont très consommateurs de temps médical.

Les mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance sont probablement multiples faisant intervenir des substrats, comme les acides gras circulants, des hormones, comme les glucocorticoïdes ou la résistine, ou des cytokines sécrétées dans les états d'inflammation, comme le TNF ou l'IL-6. Certaines données issues de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire incriminent la mitochondrie dans cette résistance hormonale.

Défaut sécrétoire insulinique

Les patients souffrant de diabète au tout début de la maladie, tout comme certains sujets génétiquement à risque, présentent un trouble isolé de la première phase de sécrétion d'insuline au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse. La deuxième phase sécrétoire, retardée et plus étalée dans le temps, est longtemps conservée. Cette incapacité à reconnaître le signal glucose est spécifique de ce substrat puisque la réponse à d'autres stimuli comme certains acides aminés, le GLP-1 ou le glucagon, est conservée au moins initialement. Avec le temps, la baisse de sécrétion s'aggrave et va concerner les deux phases de l'insulino-sécrétion et s'étendre aux autres insulino-sécrétagogues. Cette aggravation est liée à une perte de la masse de cellules productrices d'insuline de −40 à −61 %, un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation accrue de la néoformation de cellules β.

Les mécanismes impliqués dans cette altération progressive de la masse et de la fonction cellulaire β font intervenir des facteurs génétiques et, comme nous le verrons, le surcroît de demande fonctionnelle lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres. On incrimine en particulier des phénomènes de gluco- et de lipotoxicité. Les états inflammatoires pourraient aussi participer à ces phénomènes. Nous verrons plus loin que la réaction au stress du réticulum endoplasmique, l'UPR *(unfolded protein response)*, est probablement le dénominateur commun de ces toxicités.

Ce phénomène explique aussi l'aggravation spontanée du diabète de type 2 qui fait que les monothérapies orales voient inéluctablement leurs effets s'estomper, conduisant avec le temps à une inflation thérapeutique : augmentation des posologies, associations d'hypoglycémiants et recours fréquent à l'insulinothérapie.

Articulation entre insulino-résistance et défaut de sécrétion d'insuline au cours de l'histoire naturelle du diabète de type 2

Chez le sujet à tolérance glucidique normale, l'insulino-sécrétion et la résistance à l'insuline sont reliées par une relation hyperbolique. En d'autres termes, si l'insulino-résistance est élevée, l'insulino-sécrétion l'est en proportion. Il a été montré chez des Indiens Pima, peuple d'Arizona où la prévalence du diabète est très élevée, que les sujets qui ne progressaient pas vers le diabète étaient capables de hausser leur sécrétion d'insuline pour répondre à l'insulino-résistance créée par le vieillissement. En revanche, ceux qui devenaient diabétiques, dans le même lapse de temps, voyaient leur sécrétion d'insuline s'altérer. Des études de cohorte, comme celle de la *Whitehall-II Study*, ont montré que l'insulino-résistance est présente très tôt et croît lentement dans les 5 ans qui précèdent l'apparition du diabète. Chez les futurs diabétiques, l'insulino-sécrétion va significativement augmenter dans la période « −4 et −3 ans » pour s'effondrer ensuite jusqu'au diagnostic du diabète. Il semble donc que si l'insulino-résistance fait bien le lit du diabète, celui-ci n'apparaît que parce que les cellules β pancréatiques sont devenues incapables de répondre à cette sur-demande par une sécrétion accrue. De plus, ces cellules incapables d'adaptation s'épuisent et diminuent leur niveau de sécrétion. L'étude de modèles animaux et de formes rares de diabètes monogéniques a permis de comprendre en partie ce phénomène. Les cellules β sécrétrices d'une protéine, l'insuline, sont sensibles au stress du réticulum endoplasmique. Le stress du réticulum endoplasmique survient quand certaines des protéines synthétisées sont mal conformées. Cette situation s'aggrave quand la demande sécrétoire est particulièrement forte ou quand les cellules sont soumises à une ambiance inflammatoire. Ce stress entraîne une réaction de réparation, appelée UPR, visant à activer la production de protéines chaperonnes et à réduire la synthèse protéique. Les effets du stress sont ainsi contrôlés. Mais si l'UPR est dépassée par l'intensité et/ou la durée du stress, elle va orienter la cellule vers des voies pro-apoptotiques. Ainsi les cellules β des patients diabétiques disparaissent-elles par apoptose pour des raisons diverses, non exclusives les unes des autres : l'insulino-résistance est excessive et/ou il existe un stress inflammatoire surajouté et/ou le contrôle génétique du système UPR est défaillant. On remarquera incidemment que le diabète de type 2 est associé à des polymorphismes du gène WFS-1 qui code la wolframine, protéine régulatrice négative de l'UPR.

Génétique du diabète de type 2

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la prédisposition au diabète de type 2. Les paires de jumeaux montrent une concordance proche des 100 % pour le diabète à condition de prendre en compte le risque sur la vie entière. Les cas de diabète sont en général nombreux chez les ascendants de sujets diabétiques de type 2. En dehors de cas où cette héritabilité est de type monogénique (voir chapitre 17), le mode de transmission de la prédisposition au diabète reste fort mal connu du fait de la multiplicité des gènes en causes et de l'intervention des facteurs de l'environnement.

Le diabète de type 2, affection génétique complexe, a bénéficié des retombées de la double approche des « gènes candidats » et du « *genome scan* », mise en place pour caractériser les bases moléculaires de la prédisposition génétique de la maladie. Une longue série de gènes et/ou de polymorphismes associés au diabète de type 2 a été établie. La liste

s'allonge sans cesse : WFS1, PPARG, HNF1B, KCNJ11, TCF/L2, CDKN2A/B, CDKAL1, SLC3048, IGF2BP2, HHEX/IDE, FTO, KCNQ1, MNTR1B, NOTCH2, CD123/CAMKID, ASAMTS9, THADA, TSPAN8/LGR5, JAZF1… Mais on doit préciser que les *odds ratio* constatés pour ces divers polymorphismes sont relativement faibles, ce qui ne leur confère aucune valeur diagnostique. Il est possible cependant, en combinant une série de marqueurs génétiques représentatifs de ces variations et en prenant en compte leur degré de spécificité, de créer un score génétique prédictif du diabète. Ces approches ont été adaptées à des cohortes connues et leurs performances dans la prédiction ont été comparées à celles de méthodes clinico-biologiques plus traditionnelles. En fait, à ce jour le gain en sensibilité et en spécificité dans la prédiction demeure faible. Il n'y a aucun intérêt clinique à pratiquer des typages génétiques chez les descendants de diabétiques de type 2. Les données cliniques sont suffisantes. On peut reconnaître indirectement en pratique cette susceptibilité constitutive sur la présence d'antécédents familiaux de diabète de type 2, l'existence d'un morphotype dit androïde avec un excès de graisse intra-abdominale, des antécédents de diabète gestationnel ou d'incidents obstétricaux, comme la macrosomie fœtale chez la femme.

Facteurs de l'environnement

Les études épidémiologiques ont montré que le diabète est associé au vieillissement, à l'urbanisation, à l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population ou le groupe socio-économique, à la transition économique et nutritionnelle telle que constatée dans les DOM-TOM ou les pays émergents. Ces études associées à des données expérimentales permettent de cibler trois facteurs de risque principaux : le vieillissement, la sédentarité et l'hyperalimentation et/ou l'obésité. Toute politique de santé agira sur les deux derniers qui sont modifiables.

Rôle du médecin généraliste dans la prévention du diabète de type 2

Le clinicien aujourd'hui est parfaitement en mesure d'identifier des sujets à risque et de leur proposer des mesures préventives qui ont fait leurs preuves. Les outils à sa disposition pour ce dépistage sont essentiellement les antécédents familiaux de diabète, l'existence d'un syndrome métabolique, des antécédents obstétricaux évocateurs chez la femme et des anomalies de la glycémie à jeun (et/ou lors de l'HPO). Ceci doit conduire à ne pas négliger l'interrogatoire à la recherche des antécédents familiaux de diabète, à généraliser la mesure des paramètres morphométriques (indice de masse corporelle et tour de taille ou rapport des circonférences taille/hanche) et à ne pas minimiser une hyperglycémie à jeun. La définition du syndrome métabolique selon les critères NCEP-ATP III a, par rapport aux autres définitions, l'avantage d'utiliser des paramètres facilement accessibles au généraliste et d'avoir démontré sa robustesse dans la prédiction du diabète de type 2 (encadré 16.1).

La glycémie à jeun occupe une place centrale dans le dépistage du diabète. Comme l'étude de la Whitehall II a montré par ailleurs que l'élévation franche de ce paramètre est un phénomène relativement tardif, cette mesure sera réalisée à des moments privilégiés de la vie chez les sujets jugés à risque : la ménopause, un récent gain de poids (mais aussi en cas d'amaigrissement), la prise de médicaments potentiellement diabétogènes (corticoïdes, œstroprogestatifs, neuroleptiques atypiques, anticalcineurine…), certaines maladies (ovaires polykystiques, schizophrénie…) ou un événement intercurrent aigu… Le vieillissement est aussi un facteur favorisant, et la mesure annuelle de la glycémie a pu être recommandée à partir de 65 ans, du fait du pic de fréquence à ces âges et de l'extrême gravité du coma hyperosmolaire. La généralisation du dépistage du diabète gestationnel enfin, outre son intérêt obstétrical évident, est aussi très importante pour la reconnaissance des femmes susceptibles de développer ultérieurement un diabète de type 2 et qui, pour cette raison, doivent systématiquement bénéficier d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée 2 mois après la délivrance et faire ensuite l'objet d'une surveillance.

Le dépistage des sujets à risque doit être l'occasion d'une éducation thérapeutique pour lutter contre les facteurs favorisants que sont le surpoids et la sédentarité. Les études d'intervention finlandaises et américaines ont montré tout le bénéfice que les patients peuvent tirer de modifications de leur mode de vie puisque l'incidence du diabète a été

Encadré 16.1 **Prévention et diagnostic précoce du diabète de type 2**

- **Savoir identifier les patients à risque de diabète de type 2** (âge supérieur à 45 ans et au moins une des situations suivantes) :
  - antécédents familiaux de diabète de type 2 ;
  - antécédents obstétricaux (diabète gestationnel, macrosomie) ;
  - obésité abdominale et/ou syndrome métabolique (voir plus loin) ;
  - certaines maladies ou traitements (greffe d'organe, VIH, prise de neuroleptiques…) ;
  - origines non caucasiennes (migrants) ;
  - antécédents d'hyperglycémie à jeun ou d'intolérance au glucose.
- **Identifier le syndrome métabolique en réunissant au moins trois de ces paramètres** (NCEP-ATP III) :
  - obésité abdominale (tour de taille : > 88 cm chez la femme, > 102 cm chez l'homme) ;
  - hypertriglycéridémie > 1,50 g/L ;
  - cholestérol-HDL < 0,40 g/L chez l'homme et < 0,50 g/L chez la femme ;
  - tension artérielle > 130/80 mmHg ou HTA traitée ;
  - hyperglycémie > 1,10 g/L.
- **Mesurer la glycémie à des moments propices :**
  - grossesse (dépistage du diabète gestationnel) ;
  - modifications pondérales ;
  - ménopause ;
  - prise de traitements hyperglycémiants (corticoïdes, pilules…) ;
  - survenue d'un incident cardiovasculaire ;
  - sénéscence (chez le sujet âgé : dosage annuel de la glycémie et contrôles en cas d'événement intercurrent).

réduite de 58 % dans les 3 ans par la réduction de 5 % du poids, des conseils nutritionnels et la pratique d'une activité physique régulière (150 minutes hebdomadaires) chez des sujets obèses intolérants au glucose. Il ne semble pas recommandé actuellement d'introduire des médicaments antidiabétiques dans cette prévention. Les avantages tirés de l'utilisation de la metformine ou des inhibiteurs des α-glucosidases ne sont pas supérieurs à ceux obtenus avec les mesures hygiéno-diététiques seules, voire même légèrement inférieurs. En revanche, l'étude Navigator a montré qu'un insulino-sécrétagogue, un glinide, était sans effet sur l'incidence future de diabète chez les sujets à risque. Il apparaît donc que la prévention du diabète de type 2 passe exclusivement, au moins aujourd'hui, par des actions pour réduire l'insulino-résistance ou l'intensité de la charge glucidique. Ces notions renforcent l'hypothèse pathogénique faisant intervenir le stress du réticulum endoplasmique. Il faut réduire la demande sécrétoire des cellules β chez les sujets à risque pour maintenir le stress endoplasmique à un niveau le plus bas possible afin d'éviter la mise en jeu d'une UPR excessive qui induirait une perte des capacités sécrétoires irréversibles et le basculement dans le diabète.

Évaluation des objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques du diabète de type 2, comme dans la forme de type 1, visent plus à prévenir les complications de la maladie qu'à normaliser des chiffres de glycémie, même si cette dernière cible n'est pas sans influence sur l'objectif réel.

Il faut noter en préambule deux particularités du diabète de type 2. La première est que l'histoire naturelle du diabète a souvent commencé quelques années avant son diagnostic. Il est ainsi parfois surprenant de voir que la maladie est découverte à l'occasion d'une complication (rétinopathie, infarctus du myocarde, trouble trophique des extrémités). Parfois, on retrouve dans les antécédents de ces patients des moments où on leur a parlé incidemment de diabète sans mettre en place de traitement ou de suivi appropriés. Il faut se rappeler que le diabète, s'il se soigne bien, ne se guérit pas. Il n'y a pas de diabète « accidentel » ! En outre, même si la glycémie semble se normaliser après un amaigrissement conséquent, la susceptibilité au diabète perdure.

La deuxième caractéristique est que certains paramètres cliniques ou biologiques associés au diabète de type 2 sont des facteurs de risque propres d'athérosclérose. L'obésité androïde, l'HTA, la lipémie du syndrome métabolique et du diabète, certaines habitudes de vie, si fréquentes dans le diabète de type 2, vont, elles aussi, concourir à la macro-angiopathie de la maladie. Il est important d'inclure la prise en charge de ces facteurs dans la stratégie thérapeutique.

La quête de la normoglycémie, un objectif remis partiellement en cause

Les relations entre la qualité du contrôle glycémique et les complications sont plus complexes qu'il n'y paraît. L'étude UKPDS (1998) avait montré l'intérêt de l'exigence d'un bon équilibre glycémique pour prévenir les complications microvasculaires. Cette étude portant sur des patients souffrant de diabète de type 2 relativement récent avait comparé un groupe traité de manière intensive (HbA1c moyenne de 7 %, mais évoluant de 6,6 à 8,1 % sur les 10 ans de suivi) à un groupe au traitement plus laxiste (HbA1c moyenne de 7,9 %, passant de 7,4 à 8,7 % sur les 10 ans de suivi). L'incidence des complications microvasculaires était significativement réduite dans le groupe au traitement intensifié. La diminution de l'incidence de l'infarctus du myocarde n'atteignait pas la signification statistique (−16 %, $p = 0{,}052$). Le suivi ultérieur de ces patients montrait que ces différences perduraient et même devenaient statistiquement significatives pour la macro-angiopathie, même après intensification du traitement chez tous les patients. L'existence d'une mémoire métabolique était suggérée par ces résultats comme elle l'a été pour le diabète de type 1 dans l'étude DCCT/EDIC.

Mais plusieurs équipes ont voulu évaluer les effets d'une intensification encore plus énergique avec des objectifs d'HbA1c au-dessous de 6,5 %. L'étude ACCORD (2008) a entraîné une amélioration rapide de l'HbA1c grâce à des algorithmes très réactifs d'adaptation thérapeutique. L'objectif fut atteint mais au prix d'un empilement thérapeutique important, d'une prise de poids conséquente et de nombreux malaises hypoglycémiques. L'étude dut être interrompue avant le terme prévu du fait d'une surmortalité (toutes causes confondues et mortalité cardiovasculaire) dans le groupe intensif. L'étude ADVANCE (2008) avec des algorithmes plus progressifs a approché l'objectif d'HbA1c fixé. Un effet bénéfique sur la micro-angiopathie a été noté. Mais aucune amélioration de la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a été observée. L'étude VADT (2009) a été un peu moins efficace en termes d'HbA1c que les deux autres et n'a pas montré de gain évident en termes de complications du diabète. Elle a eu cependant le mérite de montrer que les effets sur les complications macrovasculaires pouvaient dépendre de la durée d'évolution du diabète et de l'état vasculaire à l'inclusion. Les sujets à faible durée d'évolution, et dont le score calcique coronaire au scanner était le plus faible, bénéficiaient du bon contrôle glycémique, alors que ceux dont le diabète évoluait depuis plus de 15 ans et dont le score calcique était élevé en pâtissaient. Une méta-analyse portant sur 13 études (soit 34 533 patients avec un recul moyen de 5 ans) montre que l'intensification du traitement ne modifie pas la mortalité globale ou cardiovasculaire mais diminue le risque d'infarctus non létal : RR : 0,85 (0,74 à 0,96), $p < 0{,}001$. La micro-albuminurie est aussi diminuée – RR : 0,9 (0,85 à 0,96), $p < 0{,}001$ – par l'intensification du traitement. Ces résultats sont cependant associés à un risque accru d'hypoglycémies sévères : RR : 2,33 (1,62 à 3,36), $p < 0{,}001$.

La grande leçon de ces études interventionnelles est que l'objectif thérapeutique dans le diabète de type 2 doit être individualisé. Une HbA1c inférieure à 7 % (voire inférieure à 6,5 %) pourra être un objectif chez des sujets relativement jeunes, avec une faible durée d'évolution et sans complication détectable. Il faudra aussi prendre en compte les moyens à mettre en jeu (polythérapie), le risque d'hypoglycémies sévères et la prise de poids. Pour les autres – sujets âgés, longue durée d'évolution, traitement hypoglycémiant complexe avec ou sans insuline, présence de complications, risque potentiel en cas d'hypoglycémie –, on choisira des objectifs

d'HbA1c proches de 7,5 % beaucoup plus raisonnables. Ces limites peuvent être encore rehaussées pour des sujets très âgés ou à espérance de vie réduite (voir chapitre 24).

Mais les objectifs thérapeutiques dans le diabète de type 2 ne se limitent pas au seul contrôle glycémique. L'étude dite Sténo-2 et son suivi à 13 ans ont montré qu'une attitude multifactorielle, exigeant aussi une intensification des traitements hypotenseurs, hypolipidémiants et anti-agrégants, réduisait l'incidence des complications cardiovasculaires de 53 % à 5 ans et la mortalité toutes causes confondues de 46 % à 13 ans, même avec des niveaux assez moyens d'HbA1c (entre 7,7 et 7,9 %).

On remarquera néanmoins que la sévérité des objectifs en matière de normalisation tensionnelle a aussi été remise en cause par l'étude ACCORD, dans son versant concernant la tension artérielle. L'objectif d'une TA systolique inférieure à 120 mmHg ne permet pas de réduire en 5 ans l'incidence des événements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. Seul, le nombre des attaques cérébrales est significativement diminué. Certains proposent que pour la majorité des diabétiques un objectif tensionnel inférieur à 140/80 mmHg soit maintenu. Une cible inférieure à 120 mm pour la systolique ne serait gardée que pour les sujets à fort risque d'accident vasculaire cérébral.

Surveillance du diabète de type 2 : HbA1c et autocontrôle glycémique encadré

L'HbA1c reste la pierre angulaire de la surveillance métabolique du diabète de type 2. Sa mesure sera réalisée tous les 3 à 4 mois. On a envisagé dans le chapitre précédent la manière d'élaborer des objectifs personnalisés. L'autocontrôle glycémique capillaire quotidien est beaucoup moins une nécessité dans le diabète de type 2 qu'il ne l'est dans le type 1. En effet, une analyse selon la méthodologie Cochrane a montré que, dans cette indication, les gains en matière d'HbA1c sont très modestes, voire absents, compte tenu de la médiocre qualité scientifique des études qui en prônaient l'usage. Une étude allemande a confirmé que la multiplication des autocontrôles glycémiques dans le diabète de type 2 ne bénéficiait qu'aux patients traités par insuline. Le rapport qualité–coût de cette pratique est faible chez les patients traités par régime ou hypoglycémiants oraux. Suite aux recommandations de la HAS, la tutelle a décidé de réserver l'autocontrôle glycémique aux patients traités par insuline ou insulino-sécrétagogues ou lors des périodes de modification thérapeutique. Les caisses d'assurance maladie prennent en charge l'achat d'uniquement 200 bandelettes par an. Cette limitation est suspendue si le patient reçoit quotidiennement au moins deux injections d'insuline où s'il se trouve dans une période d'adaptation thérapeutique.

Il convient donc de rationaliser l'utilisation de l'autocontrôle glycémique capillaire. Des mesures systématiques le matin à jeun doivent être abandonnées du fait de leur coût et de l'absence totale d'efficacité thérapeutique. Chez le patient soumis à un traitement ne comportant pas d'insuline, on proposera plusieurs attitudes. Il pourra réaliser une fois par semaine deux glycémies, l'une à jeun et l'autre 2 heures après le repas principal. On sait en effet que la première glycémie a un poids important dans le résultat d'HbA1c quand le diabète est franchement déséquilibré, tandis que la seconde est surtout impliquée quand le déséquilibre est modéré. La valeur post-prandiale pourra aussi le sensibiliser au rôle de l'alimentation dans l'équilibre glycémique. On pourra en outre lui demander de réaliser un cycle glycémique en 6 points avant chaque consultation. Enfin, le contrôle sera nécessaire devant tout malaise pouvant être d'origine hypoglycémique. La glycémie de 17 heures peut être intéressante si l'on a introduit récemment des insulino-sécrétagogues puissants, pour rechercher des hypoglycémies asymptomatiques qui surviennent volontiers à ce moment.

Chez le patient traité par une injection d'analogue lent (ou d'insuline NPH) de type *bed time*, la glycémie matinale est particulièrement informative puisqu'elle permet d'ajuster (certains parlent de « titration ») la dose d'insuline avec précision. En revanche, chez les patients soumis à un traitement insulinique intensif, la surveillance n'est pas différente de celle préconisée dans le diabète de type 1, soit quatre à six prélèvements quotidiens. Enfin le malade sera informé qu'il convient de surveiller la glycémie capillaire lors de tout événement intercurrent : malaise quelle qu'en soit l'origine apparente, prise de médicaments hyperglycémiants (infiltration ou corticothérapie systémique), infection, complication cardiovasculaire (angor instable, infarctus, trouble trophique des extrémités…), période de jeûne, risque de déshydratation (canicule, gastro-entérite, diurétiques…). On sera aussi plus vigilant chez des patients à risque d'hypoglycémies graves (insuffisants rénaux, personnes âgées…).

La surveillance métabolique dans le diabète de type 2 doit aussi comporter une mesure du poids à chaque consultation et, de manière annuelle, un bilan lipidique. La prise de tension et la recherche de signes d'atteinte coronarienne et vasculaire devront aussi être incluses dans ces évaluations puisque ces données interfèrent avec les stratégies thérapeutiques et leurs objectifs.

Prise en charge thérapeutique

Les sociétés savantes européennes et américaines ont publié conjointement des recommandations particulièrement intéressantes car elles sont personnalisées et laissent une grande place au raisonnement médical pour le choix des médicaments à envisager tenant compte de leur efficacité potentielle, des effets secondaires bénéfiques et nocifs, du coût… Elles ont été validées par la Société francophone du diabète. La Haute Autorité de santé vient d'éditer des recommandations propres à la France (HAS, 2013). Il existe beaucoup de points communs entre ces deux préconisations, en particulier la personnalisation des objectifs thérapeutiques et des stratégies thérapeutiques, et quelques divergences mineures sur lesquelles nous reviendrons (voir chapitre 24).

Mesures hygiéno-diététiques

On doit réaffirmer la primauté des règles hygiéno-diététiques qui, non seulement doivent précéder l'introduction des médicaments hypoglycémiants, mais aussi leur être toujours associées. Une alimentation équilibrée évitant les charges glucidiques et/ou caloriques excessives entraînera moins de contraintes fonctionnelles sur des cellules β déficientes. La diminution des graisses, notamment saturées, atténuera les phénomènes de lipotoxicité, néfastes sur la

sensibilité à l'insuline et sur la sécrétion de cette dernière. Le contrôle du poids chez les plus gros luttera aussi contre l'insulino-résistance. Cette prescription diététique rend souhaitable l'intervention d'un diététicien à l'occasion d'une hospitalisation, au cours d'une session d'ETP ou lors de consultations spécifiques.

L'incitation à la pratique d'une activité physique régulière est aussi un élément important de la prise en charge thérapeutique. Elle permet de stabiliser le poids, d'augmenter la sensibilité à l'insuline, d'améliorer le profil lipidique et de réduire la tension artérielle. Elle favorise la formation de circulations de suppléance chez les patients artériopathes. Elle participe enfin au bien-être et favorise l'insertion sociale. Toutefois, il faut reconnaître que la population des diabétiques de type 2 du fait de l'âge, de l'embonpoint, de l'histoire personnelle ou de handicaps variés, est en général très résistante à cette incitation à « bouger ». C'est un des rôles du praticien, éventuellement en relais avec l'ETP, de sensibiliser et de mobiliser ses patients à cet aspect du traitement. On privilégiera les activités dites en aérobiose : marche, course, ski de fond, nage, vélo, golf… Les activités quotidiennes seront réorientées pour favoriser la dépense physique : comme l'utilisation préférentielle des escaliers, l'abandon de la voiture pour des déplacements courts, le jardinage, la marche pendant la promenade du chien… Enfin, les toxiques, abus d'alcool et tabagisme, seront combattus avec les moyens éthiques de persuasion à notre disposition.

Traitements médicamenteux

Ils deviennent indispensables quand la valeur d'HbA1c reste au-dessus des objectifs thérapeutiques malgré la mise en œuvre des règles hygiéno-diététiques. Les éléments à prendre en compte pour le choix des divers médicaments sont complexes sur le plan théorique mais relativement simples en pratique :

- la part respective de l'insulino-résistance et du défaut sécrétoire β-insulaire : on sait que l'insulino-résistance prime dans les premières phases du diabète et que le défaut sécrétoire augmente avec l'évolution de celui-ci. Un poids excessif et/ou des éléments du syndrome métabolique sont en faveur d'une franche insulino-résistance alors qu'un amaigrissement traduit la faillite sécrétoire ;
- l'évolution pondérale du patient et le risque de développement de l'obésité ;
- les rôles respectifs des glycémies à jeun et post-prandiales (voir plus haut) ;
- les risques potentiels que des hypoglycémies pourraient faire courir au patient ;
- la durabilité d'un médicament faisant craindre des phénomènes d'échappement ;
- les effets propres du médicament sur les complications macrovasculaires du diabète ;
- les effets secondaires dangereux associés au médicament ;
- le recul qui autorise une utilisation raisonnée minimisant les risques méconnus ;
- le coût pour les organismes de couverture sociale et/ou l'existence de génériques.

En pratique, on peut préciser que, pour tous, l'antidiabétique de première intention reste la metformine. C'est un insulino-sensibilisateur efficace qui réunit de nombreuses qualités. Il freine la production hépatique de glucose. Il est capable de faire baisser l'HbA1c d'environ 1 à 1,5 %. Il n'entraîne pas d'hypoglycémie. Il est neutre sur le poids. Selon l'étude UKPDS, il peut être protecteur vis-à-vis de la macro-angiopathie quand il est utilisé en première intention (UKPDS 34). Il semble diminuer l'incidence des cancers. C'est enfin un produit ayant plus de 50 ans de commercialisation derrière lui, largement génériqué et peu coûteux.

En cas d'échec ou d'intolérance, on aura recours respectivement en association ou en substitution à des insulinosécrétagogues dont le choix est actuellement assez large. On peut utiliser les sulfamides et les glinides, médicaments assez anciens et peu coûteux, efficaces mais générateurs d'hypoglycémies et de prise de poids. Leur durabilité est limitée. Ils sont privilégiés dans les recommandations HAS (2013). Les inhibiteurs des DPP-4 associent à l'effet insulino-sécréteur un freinage de la sécrétion de glucagon. Ils sont au moins neutres sur le poids et n'entraînent pas d'hypoglycémies. Les analogues du GLP-1 ajoutent aux avantages des précédents un effet net sur le ralentissement de la vidange gastrique et un effet amaigrissant marqué. L'aggravation progressive du diabète va conduire à des trithérapies puis à l'introduction de l'insuline pour maintenir les objectifs thérapeutiques. Cette insulinothérapie du diabète de type 2 commence en général par l'utilisation d'un analogue lent administré le soir selon un schéma dit *bed time*. Les hypoglycémiants oraux sont dans ce cas maintenus. Ce type de traitements a l'avantage d'être relativement simple et bien accepté par les patients. Les doses sont aisément adaptées en se basant sur la glycémie du réveil. Les risques d'hypoglycémies sont faibles. La prise de poids est relativement limitée, surtout si l'on utilise détémir qui aurait un avantage à ce niveau. Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas remplis, il sera nécessaire de passer à un traitement insulinique plus classique selon un schéma « basal–bolus », similaire à celui utilisé dans le diabète de type 1. Dans cette option, le traitement oral peut en général être interrompu. Depuis peu, des schémas associant analogues du GLP-1 et analogues lents de l'insuline ont reçu l'AMM pour des patients très obèses et très insulino-résistants. Ces traitements restent cependant du domaine du spécialiste.

Accompagnement du patient

Le diabète de type 2 est une maladie de toute la vie. Le grand nombre de patients et la raréfaction des spécialistes expliquent que le médecin généraliste devra accompagner son patient pendant une bonne partie de l'histoire de sa maladie. Il devra gérer l'aggravation progressive de la maladie, le recours à l'insuline quand celle-ci devient absolument nécessaire ainsi que les événements intercurrents. Il est important que le patient soit sensibilisé, motivé et responsabilisé aux contraintes thérapeutiques, sans angoisse excessive. Le médecin généraliste pourra se faire aider dans ces tâches par des structures pratiquant l'éducation thérapeutique des patients (ETP). Cette autonomisation relative du patient, permise par les informations et les modifications de conduites que cette approche autorise, rendra plus efficiente l'alliance entre celui-ci et son médecin dans la prévention des complications à long terme.

Bibliographie

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358(24) : 2545–59.

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358(24) : 2560–72.

Ahlqvist E, Ahluwalia TS, Groop L. Genetics of type 2 diabetes. Clin Chem 2011 ; 57(2) : 241–54.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005 ; 366 : 1059–62.

Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2011 ; 7(6) : 346–53.

Bloch MJ, Basile JN. Is there accord in ACCORD ? Lower blood pressure targets in type 2 diabetes does not lead to fewer cardiovascular events except for reductions in stroke. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010 ; 12(7) : 472–7.

Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes : meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2011 ; 343 : doi : 10.1136/bmj.d4169, d4169.

Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003 ; 52(1) : 102–10.

Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. Trends Endocrinol Metab 2010 ; 21 : 589–98.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, et al. STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002 ; 359(9323) : 2072–7.

Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, et al. Investigators of the VADT. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects : the VA Diabetes Trial. J Diabetes Complications 2011 ; 25(6) : 355–61.

Duckworth W, Abraira C, Moritz TE, Reda D, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009 ; 360(2) : 129–39.

Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic β-cell death. Trends Endocrinol Metab 2011 ; 22(7) : 266–74.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358(6) : 580–91.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003 ; 348(5) : 383–93.

Haute Autorité de santé (HAS). L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée. HAS ; 2011. En ligne, www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf.

Haute Autorité de santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS ; 2013. En ligne, www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2.

Hollander PA. Insulin detemir for the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2012 ; 5 : 11–9.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 359(15) : 1577–89.

Inzucchi SF, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach : position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012 ; 35 : 1364–79.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002 Feb 7 ; 346(6) : 393–403.

Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 359 : 2220–32.

Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 1, CD005060.

McCarthy MI, Zeggini E. Genome-wide association studies in type 2 diabetes. Curr Diab Rep 2009 ; 9 : 164–71.

Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 359 : 2208–19.

Monnier L, Colette C. Target for glycemic control : concentrating on glucose. Diabetes Care 2009 Nov ; 32(Suppl 2) : S199–204.

NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010 ; 362(16) : 1463–76.

Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, et al. Veterans Affairs Diabetes Trial. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. Diabetes 2009 ; 58(11) : 2642–8.

Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, et al. Diabète traité : quelle évolution entre 2000 et 2009 en France ? Bull Épidemiol Hebd 2010 ; 42–43 : 425–31.

Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, et al. DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control ? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006 ; 114(7) : 384–8.

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Diabetes Atlas ; global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010 ; 87 : 4–14.

Simon D, Fagot-Campagna A, Eschwege E, Balkau B. Diabète : définition, dépistage et épidémiologie. In : Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. 2e éd. Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009. p. 3–21.

Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes : an analysis from the Whitehall II study. Lancet 2009 ; 373(9682) : 2215–21.

Taubes G. Cancer research. Cancer prevention with a diabetes pill ? Science 2012 ; 335(6064) : 29.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001 May 3 ; 344(18) : 1343–50.

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus : progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999 ; 281(21) : 2005–12.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 33 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352(9131) : 837–53.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 34 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998 ; 352(9131) : 854–65.

Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999 ; 104(6) : 787–94.

Les diabètes atypiques

PLAN DU CHAPITRE

Le diabète en tant que syndrome clinico-biologique, répond à un grand nombre d'étiologies. Le démembrement nosographique du diabète a été amorcé au cours de ces cinquante dernières années. Il ouvre la voie à une meilleure compréhension de la diversité des mécanismes physiopathologiques en cause, à des traitements mieux adaptés et à une prise en charge globale du patient et de sa descendance. Il s'agit cependant pour les praticiens d'un véritable challenge clinique. On ne peut plus considérer le diabète comme une maladie unique dont la prise en charge se résumerait à une inflation thérapeutique qui conduirait plus ou moins rapidement à l'insuline. Il est important que le clinicien se pose la question du rattachement du diabète de son patient non seulement aux formes classiques, les diabètes de type 1 et de type 2, mais aussi à des maladies plus rares, les diabètes atypiques. Ce cadre nosologique regroupe les diabètes secondaires, les formes iatrogéniques et les diabètes monogéniques. L'ensemble pourrait représenter environ 3 à 5 % des diabètes. Nous ne pensons pas que le généraliste soit astreint à devoir diagnostiquer toutes ces relatives raretés. Ce qui lui est demandé est de maintenir une vigilance et/ou une curiosité cliniques qui l'inciteraient à remettre en cause son diagnostic initial chaque fois qu'il perçoit une divergence par rapport aux paradigmes habituels. Ceci pourrait le conduire à demander les premiers examens d'orientation ou à défaut à soumettre cette suspicion de diabète atypique à un avis spécialisé. Une telle approche est utile pour le patient. Elle permet parfois de détecter une maladie sous-jacente qui aura sa propre prise en charge et/ou dont l'enjeu pronostique dépasse celui du diabète (exemple le cancer du pancréas, l'hémochromatose ou le syndrome de Cushing…). Le diabète atypique ainsi caractérisé peut aussi avoir des particularités imposant une surveillance spécifique (le dépistage des manifestations des cytopathies mitochondriales ou de la polyadénomatose hépatique dans le MODY-3…). Il peut aussi exiger des stratégies thérapeutiques particulières en termes de médicaments hypoglycémiants (la sensibilité des diabètes MODY-3 aux sulfamides…) ou de traitements étiologiques (le coenzyme Q10 dans les diabètes mitochondriaux…). Enfin, la connaissance précise de la typologie du diabète conditionne le conseil génétique qui peut être demandé par le patient pour ses proches.

Diabètes secondaires

Il s'agit de diabètes qui surviennent au cours de l'histoire naturelle d'affections de la glande pancréatique ou de maladies endocriniennes. Le diabète s'y présente le plus souvent comme une complication. La prise en charge de la maladie causale prime, même si le diabète ne doit pas être négligé pour autant. Mais dans certains cas, le diabète précède les autres signes ou prend le devant du tableau clinique. C'est par lui que la maladie pourra être diagnostiquée si le praticien est vigilant.

Les maladies du pancréas responsables de diabète sont relativement fréquentes. Ces étiologies sont dominées par la sévérité pronostique du cancer du pancréas. Tout retard dans le diagnostic peut conduire à l'impossibilité de réséquer la tumeur. Le diabète récent hors contexte familial chez un adulte peut être un mode de révélation du cancer du pancréas. Le diagnostic précoce de cette affection repose sur l'imagerie par scanner hélicoïdal.

La pancréatite chronique alcoolique peut aussi être en cause. Habituellement, le diabète survient aux stades tardifs de cette maladie ou après résection pancréatique. Néanmoins, il existe des formes indolores qui peuvent être découvertes à l'occasion du diabète. Le diagnostic repose sur l'imagerie : l'échographie pancréatique réalisée par un opérateur compétent ou le scanner. La prescription d'autres examens d'imagerie (écho-endogastrique, IRM, cathétérisme…) est du domaine du spécialiste en gastro-entérologie. Il faut se souvenir enfin qu'il existe des causes non alcooliques de pancréatite chronique (formes auto-immunes, héréditaires, idiopathiques, mucoviscidosiques…). Le diabète peut être enfin observé comme séquelle d'épisodes de pancréatite aiguë ou après pancréatectomie partielle ou totale. Toutes ces formes de diabète pancréatique sont en général caractérisées par leur caractère insulinoprive. Mais les besoins d'insuline sont en général faibles et le risque d'hypoglycémies est élevé du fait du déficit concomitant en glucagon.

L'hémochromatose est aussi une cause de diabète. On y pensera devant une surcharge martiale et/ou des signes associés évocateurs : hépatopathie, chondrocalcinose, hypogonadisme et mélanodermie. Le diagnostic repose sur le typage génétique. Ce diagnostic impose un traitement

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

particulier (les saignées) et un risque spécifique (l'hépatocarcinome). Dans la mucoviscidose, le diabète n'est quasiment jamais révélateur. Il vient compliquer avec le temps les formes qui présentent une insuffisance pancréatique externe.

Parmi les endocrinopathies qui peuvent provoquer un diabète, nous citerons les trois plus fréquentes : l'acromégalie, le syndrome de Cushing et le phéochromocytome. Le diagnostic le plus difficile concerne ce que l'on nomme le syndrome de Cushing occulte, même si celui-ci est rare. En effet l'hypertension artérielle, le morphotype hyperandroïde sont relativement fréquents dans le diabète de type 2 avec obésité abdominale. L'atrophie musculaire et/ou cutanée doit attirer l'œil et faire réaliser les tests de freinage à la dexaméthasone nécessaires au diagnostic ou, en cas de doute, demander un avis au spécialiste.

Diabètes iatrogéniques

Certains médicaments peuvent provoquer un diabète. Il faut noter que souvent d'autres éléments de prédisposition génétique (antécédents personnels ou familiaux de diabète) ou environnementaux (obésité, syndrome métabolique) sont présents chez les sujets atteints. La tête de fil des médicaments diabétogènes est représentée par les corticoïdes administrés par voie orale ou systémique. Les voies muqueuses ou cutanées sont très exceptionnellement en cause. Une surveillance de la glycémie s'imposera chez les sujets particulièrement à risque surtout si les doses sont élevées, si le traitement est prolongé et/ou s'accompagne d'une prise de poids marquée. D'autres médicaments peuvent être impliqués. Les immunosuppresseurs sont responsables des cas de diabète observés après greffe d'organe. Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine A et tacrolimus) sont impliqués dans ces hyperglycémies. Ils sont souvent associés aux corticoïdes. D'autres facteurs influencent la susceptibilité à cette complication : l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'obésité ou la prise de poids, l'hépatite C…

Les neuroleptiques de deuxième génération sont aussi capables de favoriser l'apparition de cas de nouveau diabète. Le début du diabète peut parfois être explosif avec une acidocétose inaugurale. Actuellement, deux médicaments sont en point de mire pour cette complication. Il s'agit de l'olanzapine et de la clozapine. Les autres drogues de la famille (risperdone, quetiapine, ziprasidone…) semblent être relativement neutres. La constatation d'un diabète induit par un neuroleptique doit faire discuter avec le psychiatre du changement de molécule si cela est possible. On doit reconnaître que la schizophrénie est en elle-même, ou par les modifications du mode de vie qui lui sont associées, un facteur de risque de diabète.

Le traitement de l'infection VIH par les antirétroviraux peut aussi favoriser le développement d'un diabète, notamment en induisant un syndrome de lipodystrophie et d'insulino-résistance.

Les autres médicaments comme les œstroprogestatifs ou les diurétiques ne révèlent un diabète que chez les sujets à très haut risque. Les cas secondaires à l'asparaginase ou à la pentamidine sont devenus exceptionnels.

Diabètes monogéniques

Les formes classiques de diabète apparaissent comme des maladies complexes, résultat d'une interaction entre une susceptibilité oligogénique et une poussée de l'environnement. Toutefois il existe des diabètes dont le substratum est purement génétique. On parle de diabètes monogéniques. Le champ diagnostic malgré la rareté relative de ces formes est très large imposant le recours au spécialiste. Néanmoins, il paraît utile de présenter au généraliste les formes les plus fréquentes qu'il est susceptible de rencontrer dans sa clientèle.

Diabètes dits MODY

Classiquement, les diabètes dits MODY *(maturity-onset diabetes of the young)* regroupent des affections différentes réunies par le phénotype suivant : diabète de survenue précoce (classiquement avant l'âge de 25–30 ans), cliniquement non insulino-dépendant, au moins pendant les premières années suivant le diagnostic et de transmission autosomique dominante. En fait, cette définition, utile au début pour établir le concept, est probablement trop restrictive.

Ce groupe est hétérogène et au moins six anomalies géniques ont été identifiées.

Le MODY-2 (GCK/MODY-2) est un diabète caractérisé par l'existence d'une hyperglycémie modérée portant principalement sur les glycémies à jeun et existant depuis la naissance. Il est en général bien contrôlé par le régime. Les hypoglycémiants oraux sont rarement utiles. L'insulinothérapie n'est envisageable que pendant la grossesse. Le pronostic est bon car les complications sont rares et peu sévères. Le diagnostic repose sur la recherche de mutations dans le gène de la glucokinase.

Le MODY-3 (HNF-1α/MODY-3) apparaît en général au cours des deuxième et troisième décades. L'hyperglycémie est franche et expose aux complications spécifiques du diabète. La pénétrance est variable. L'expression clinique peut simuler un diabète de type 1 ou de type 2. L'absence d'anticorps anti-GAD est la règle et doit être vérifiée avant tout typage génétique. Cette forme est caractérisée par une sensibilité spécifique aux sulfamides hypoglycémiants. Elle doit aussi faire rechercher de principe une adénomatose hépatique qui peut lui être associée dans certains pedigrees.

Les autres formes de diabètes MODY sont plus rares. Le MODY-5 (HNF-1β/MODY-5) se caractérise par des anomalies assez évocatrices : rénales (kystes rénaux, hypoplasie rénale, hyperéchogénicité, rein unique ou en fer à cheval, insuffisance rénale), génitales (kystes épididymaires, atrésie des déférents, utérus bicorne…) ; une atrophie pancréatique ; des anomalies des enzymes hépatiques et une hyperuricémie. Nous ne ferons que citer le MODY-1 (HNF-4α/MODY-1) assez proche dans son expression du MODY-3 et le MODY-6 (NeuroD1/MODY-6) qui sont beaucoup plus rares que les précédents. Il existe enfin des MODY dont la cause génétique n'a pas encore été identifiée.

Diabètes mitochondriaux

Les diabètes par cytopathie mitochondriale sont caractérisés par un tableau clinique et une transmission fami-

liale propres aux mitochondriopathies. La forme la plus fréquente, par mutation A3243G du gène mitochondrial codant l'ARN de transfert de la leucine, est appelée MIDD *(maternally inherited diabetes and deafness)* car elle associe de manière quasi constante un diabète et une surdité neurosensorielle de transmission matrilinéaire. D'autres associations symptomatiques diverses dites « illégitimes » peuvent aussi attirer l'attention du clinicien : la dystrophie maculaire « en *pattern* » caractérisée par des anomalies de l'épithélium pigmentaire et donnant un « aspect poivre et sel » du pôle central de la rétine au cours de l'angiofluorographie rétinienne, une ptose palpébrale, une intolérance musculaire à l'effort, des troubles chroniques du transit intestinal, une cardiomyopathie inexpliquée, un syndrome cérébelleux, des manifestations du syndrome MELAS *(myoencephalopathy, lactic acidosis, stroke like episodes)*…

C'est la conjonction du diabète, de la surdité et/ou de ces manifestations associées et de la transmission par la mère de l'un ou l'autre de ces signes qui orientera vers cette pathologie et poussera à demander une confirmation moléculaire. La complexité de l'héritabilité de ces affections, les atteintes multi-organes, la multiplicité des anomalies moléculaires, la possibilité de traitements spécifiques, font que ces malades relèvent de centres « maladie rare » spécialisés dans les mitochondriopathies pour le diagnostic et la prise en charge. Il existe deux centres spécialisés en France, l'un localisé à Paris (intitulé Caramel), l'autre sur les deux villes de Nice et de Marseille (intitulé Calisson).

Autres diabètes monogéniques

La liste est longue de ces formes monogéniques s'intégrant dans des syndromes génétiques complexes. Elle est résumée dans le tableau 14.2. Une prise en charge hospitalière spécialisée s'impose dans toutes ces formes appartenant au groupe des maladies orphelines. Ce recours à l'hyperspécialiste est non seulement utile pour les patients mais aussi pour la recherche médicale, tant ces affections rares sont informatives sur la compréhension des mécanismes impliqués dans la diabétogenèse et pourraient devenir des cibles thérapeutiques futures. La gestion des diagnostics génétiques chez le patient et les membres de sa famille nécessite aussi une expérience particulière.

Diabètes inclassables

Le diabète cétosique du sujet noir d'origine africaine est une entité qui demeure mystérieuse dans son mécanisme. Le diagnostic repose sur l'origine ethnique du sujet et une évolution très particulière de l'insulino-dépendance. Le début est en général marqué par une décompensation cétosique. Après une insulinothérapie initiale, celle-ci peut être interrompue dans 50 % des cas. D'autres épisodes de cétose peuvent survenir ensuite. À ce jour, aucun marqueur biologique ne permet de caractériser cette forme de diabète. Quelques rares cas assez similaires dans leur mode de présentation ont été observés chez des individus caucasiens ou mongoloïdes. D'autres formes de diabètes à début explosif ont aussi été décrites au Japon.

En pratique

Au total, comment pourrions-nous résumer les points d'appel à la vigilance du médecin généraliste qui peuvent le conduire à envisager le diagnostic des diabètes atypiques ? Il devra percevoir tout ce qui est inhabituel dans la présentation ou l'évolution du diabète de son patient et notamment la présence de signes associés « illégitimes » (encadré 17.1). Tous ces signes indirects présents chez le patient et/ou ses proches et qui auront attiré son attention, s'ils sont suffisamment solides, pourront conduire le praticien à rechercher un avis spécialisé auprès de diabétologues ou de centres de référence pour les pathologies orphelines.

Encadré 17.1 **Éléments présents chez le patient ou ses proches qui doivent faire envisager au praticien la possibilité d'un diabète atypique**

- Âge de survenue : diabète néonatal définitif ou transitoire, début trop précoce pour un diabète de type 2 ou au contraire trop tardif pour un diabète de type 1…
- Évolution du poids : amaigrissement particulièrement sévère ou perdurant malgré la normalisation glycémique.
- Hérédité : absence d'antécédent familial de diabète dans un diabète de type 2, transmission familiale évocatrice d'une hérédité autosomique dominante ou d'une hérédité mitochondriale, une origine ethnique particulière…
- Absence d'anticorps anti-GAD dans un diabète apparemment de type 1.
- Évolution clinique : échec précoce des hypoglycémiants oraux dans le diabète de type 2, rémission trop prolongée dans le diabète de type 1.
- Symptomatologie associée (les associations dites « illégitimes » car non secondaires au diabète lui-même) : surdité, atrophie optique, manifestations neurologiques ou musculaires, atteinte d'autres organes…

Chapitre 18

Prévenir et diagnostiquer à temps les complications métaboliques aiguës

PLAN DU CHAPITRE

Nous regrouperons dans ce chapitre les complications métaboliques aiguës qui peuvent survenir au cours du diabète : acidocétose, hypoglycémie, coma hyperosmolaire et acidose lactique. Toutes ces complications sont des urgences médicales. On remarquera cependant qu'elles peuvent être facilement prévenues grâce à la conjonction d'une prescription avisée des divers médicaments hypoglycémiants, d'une éducation appropriée des patients et d'une vigilance de l'entourage.

Acidocétose

L'acidocétose est une manifestation clinique grave représentative d'une carence absolue ou relative en insuline. Elle met en jeu le pronostic vital et est considérée comme une urgence médicale. Elle est surtout l'apanage du diabète de type 1 dont elle est encore bien trop souvent le mode de révélation, notamment chez l'enfant. Par exemple, dans une série autrichienne portant sur 3 331 enfants ayant développé un diabète de type 1 entre les années 1987 et 2008, 37,2 % d'entre eux sont entrés dans la maladie par une acidocétose inaugurale (11,5 % avec une forme sévère dont un décès). Mais l'acidocétose peut aussi concerner le diabète de type 2 dans une proportion non négligeable de cas. Une série suédoise concernant des adultes hospitalisés pour acidocétose diabétique dénombre 62 % de diabète de type 1 et 38 % de diabète de type 2.

Fort heureusement, cette complication s'installe relativement lentement permettant une intervention préventive si le patient lui-même et/ou son médecin sont attentifs aux signes avant-coureurs, contrôlent la présence de corps cétoniques précocement et mettent en place des conduites préventives.

Rappel physiopathologique et expression clinique

La carence insulinique, qu'elle soit absolue ou relative (surtout si le système hormonal contra-insulinique est stimulé), va empêcher la pénétration cellulaire de glucose. Son accumulation dans le sang entraîne une hyperglycémie et une diurèse osmotique qui conduisent à une déshydratation des secteurs extra- et intracellulaires et à des désordres hydroélectrolytiques. Le blocage du métabolisme oxydatif du glucose va stimuler en compensation la lipolyse et la cétogenèse. Les corps cétoniques vont s'accumuler et entraîner un état d'acidose métabolique susceptible de provoquer des troubles de la conscience. Ils peuvent aussi donner une odeur caractéristique à l'haleine du patient. L'acidose métabolique produit en retour une polypnée compensatrice dont la forme classique est représentée par la dyspnée de Kussmaul. Le tableau est donc celui d'une hyperglycémie avec polyurie et polydipsie et d'une déshydratation majeure sur les deux secteurs avec plis cutanés, hypovolémie et collapsus. L'acidose et l'excès de corps cétoniques entraînent des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), une dyspnée et une altération de la vigilance à type de somnolence ou de coma calme. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'acidose métabolique causée par l'excès de corps cétoniques dont témoigne la cétonémie ou la cétonurie. Des désordres hydro-électriques s'installent et peuvent induire des troubles du rythme cardiaque. Si la kaliémie est souvent élevée ou normale à l'admission, elle a tendance à s'effondrer rapidement après la mise en route du traitement.

Cet état est une urgence médicale. Elle impose l'hospitalisation dans un service d'admission des urgences. Le traitement associe une réhydratation, une insulinothérapie, avec

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

de l'insuline rapide (humaine ou analogue rapide) administrée par voie intraveineuse au moyen d'une seringue électrique, et une correction des désordres électrolytiques.

Causes et circonstances de l'acidocétose

La carence absolue en insuline se voit dans le diabète de type 1 quand celui-ci manque absolument d'insuline. La méconnaissance du diabète quand il apparaît peut conduire à cette situation. C'est un mode de révélation de la maladie que l'on devrait de moins en moins voir si les campagnes des associations de malades, et notamment dans notre pays celle de l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD) auprès de la population et des généralistes, sont entendues. Quand le diabète est connu, l'interruption volontaire ou accidentelle des injections d'insuline est une cause encore trop fréquente d'acidocétose.

Mais bien des acidocétoses du diabétique surviennent surtout parce que le traitement devient inadapté compte tenu d'un événement intercurrent qui élève significativement les besoins en insuline. La carence en insuline n'est ici que relative. Il peut s'agir d'une infection localisée ou systémique. Cette origine pourra être masquée à l'admission par l'absence de fièvre du fait de la tendance à l'hypothermie associée à l'acidocétose. À l'inverse, l'hyperleucocytose est relativement constante dans l'acidocétose et ne préjuge pas d'une infection. Une cause cardiaque doit être aussi systématiquement recherchée. L'infarctus du myocarde entraîne un état d'insulino-résistance marqué et est, à ce titre, un pourvoyeur d'acidocétose. Il peut passer d'autant plus inaperçu que les précordialgies sont souvent absentes chez le diabétique. Les examens nécessaires à son diagnostic (ECG, troponine, enzymes…) doivent être systématiquement pratiqués. Le diagnostic de pancréatite peut aussi être envisagé et ce d'autant plus que les signes digestifs sont au premier plan.

Certaines situations sont particulièrement à risque. On citera la grossesse, surtout au troisième trimestre. L'acidocétose doit être systématiquement prévenue chez la femme enceinte puisque ses formes graves peuvent entraîner une interruption de la grossesse et/ou une souffrance fœtale. Inversement, une mauvaise évolution de la grossesse dans cette période peut provoquer une acidocétose. Le traitement par pompe à insuline portable peut se compliquer d'acidocétose chaque fois que l'administration de l'insuline est interrompue (cathéters délogés ou bouchés, réaction inflammatoire au point d'injection, large bulle dans la filière, problèmes mécaniques au niveau de la pompe et de son raccord au cathéter…). Ces incidents et les conduites à tenir doivent être systématiquement expliqués au patient lors de la mise en route du traitement et rappelés lors des évaluations annuelles par l'équipe diabétologique.

Des traitements peuvent aussi favoriser l'apparition d'acidocétose si l'on n'y prend garde. C'est le cas des corticostéroïdes quel que soit le mode d'administration (traitements systémiques ou infiltrations) ou de certains neuroleptiques de dernière génération. On décrit enfin une forme particulière de diabète dite du sujet noir d'origine africaine dont l'évolution est émaillée d'épisodes de cétose rapidement résolutive après insulinothérapie.

Prévention

Pour ce qui est des formes inaugurales, la prévention de l'acidocétose passe par une sensibilisation de la population et des praticiens, généralistes et pédiatres, à reconnaître le syndrome cardinal du diabète.

Chez le diabétique de type 1 qui se sait diabétique, la prévention repose sur des principes d'éducation thérapeutique et sur la prescription de moyens pour mesurer la présence d'acétone, soit dans le sang, soit dans les urines. On peut rechercher les corps cétoniques dans les urines au moyen de bandelettes réactives (Keto-Diabur® et Keto-Diastix®). Ces dosages sont semi-quantitatifs et expriment leurs résultats en nombre de croix. On peut aussi mesurer la cétonémie sur une goutte de sang capillaire grâce à un appareil de contrôle de la glycémie (Optium Xceed®) avec des bandelettes spéciales. Le résultat est alors quantitatif. Ces recherches de corps cétoniques doivent être couplées à une mesure de la glycémie car il existe une forme de cétonémie ou de cétonurie dite de jeûne. Elle est en général modérée et n'est pas associée à une hyperglycémie. Elle peut être négligée.

Il est important que les patients soient informés des situations à l'occasion desquelles il est nécessaire qu'ils réalisent eux-mêmes ces mesures. Ils rechercheront « l'acétone » chaque fois que la glycémie capillaire est élevée (> 2,40 g/L) ou qu'ils sont dans une circonstance à risque (grossesse, stress grave, infection, traitement cortisonique…) et/ou s'ils présentent des signes évocateurs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, troubles respiratoires…). On demandera aux femmes enceintes et aux porteurs d'une pompe à insuline d'être particulièrement vigilants.

La constatation d'une cétonurie (≥ 1 croix) ou d'une cétonémie (≥ 0,6 mmol/L) impose une surveillance rapprochée (tableau 18.1). On envisagera un bolus supplémentaire de 6 à 8 unités d'insuline humaine ou d'un analogue rapide si la cétonémie est égale ou supérieure à 1 mmol/L ou si la cétonurie est égale ou supérieure à 2+. Certains auteurs proposent une progressivité de la compensation en fonction de l'intensité de la cétose et de l'hyperglycémie. Cette injection peut être sous-cutanée ou mieux intramusculaire pour agir plus rapidement. L'administration itérative de boissons sucrées par petites quantités peut être envisagée surtout s'il existe des troubles digestifs. Un nouveau contrôle de la

Tableau 18.1 **Algorithme d'adaptation des doses d'insuline rapide en fonction du degré de cétose et d'hyperglycémie pour prévenir l'acidocétose diabétique.**

Cétonémie	Cétonurie	Glycémie < 2,5 g/L	2,5 g/L < glycémie < 4 g/L	Glycémie ≥ 4 g/L
0,6–1 mmol/L	Traces ou +	Surveillance	Surveillance	+ 5 U
1–1,4 mmol/L	++	+ U5 U	+ 8 U	+ 10 U
≥ 1,5 mmol/L	+++	+ 8 U	+ 10 U	+ 10–12 U

Source : Paulin S, Grandperret-Vauthier S, Penfornis A. Acidocetose diabétique. In : Grimaldi A. Traité de diabétologie. *2e éd. Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009, p. 531-9.*

glycémie et de la cétonémie (ou de la cétonurie) est réalisé 2 heures après. Si l'acétone persiste, l'injection d'insuline sera réalisée à nouveau dans les mêmes conditions. Au contrôle suivant, la persistance de la cétose conduira au recours au spécialiste par téléphone et/ou à une hospitalisation.

Chez les malades sous pompe à insuline, comme la cause de la cétose est souvent un incident sur la filière de délivrance de l'insuline, il est absolument déconseillé d'administrer le bolus d'insuline via la pompe. L'injection sera faite au stylo ou à la seringue. Puis le patient devra identifier la cause de la non-délivrance d'insuline pour y remédier. Par prudence, on lui conseille en général de systématiquement changer toute la filière pour ne pas laisser persister une cause peu visible.

Cette prévention implique pour être efficace que les circonstances d'utilisation des moyens de recherche de cétose et les algorithmes de correction par l'insuline soient expliqués et rappelés à chaque séance d'enseignement thérapeutique des patients. Il est aussi important que le généraliste vérifie à chaque renouvellement d'ordonnance que le patient détient bien le matériel de détection des corps cétoniques à son domicile et sait l'utiliser. Il faut rappeler ici une erreur fréquente : des troubles digestifs associés à une affection intercurrente ne doivent jamais conduire à diminuer les doses d'insuline sur la foi d'un risque accru d'hypoglycémie du fait de la prise alimentaire réduite. Bien au contraire, il conviendra d'augmenter les doses d'insuline rapide car soit l'événement intercurrent crée une insulino-résistance, soit les troubles digestifs sont déjà des signes de cétose constituée. Le risque d'hypoglycémies peut être limité par la consommation de solutions sucrées en petites quantités (eau sucrée, tisane, jus ou compote de fruit).

Hypoglycémies iatrogènes

Expression clinique et conséquences

Les malaises hypoglycémiques sont des complications métaboliques aiguës relativement fréquentes au cours du diabète. Ils sont associés aux traitements antidiabétiques qui élèvent le taux d'insuline circulante (insuline et insulino-sécrétagogues). On définit l'hypoglycémie par une glycémie inférieure ou égale à 0,60 g/L (3,3 mmol/L). L'expression clinique peut être très variable d'un patient à l'autre, voire d'un moment à l'autre chez la même personne. Il existe même des hypoglycémies asymptomatiques. Les signes présentés relèvent de manifestations neurovégétatives (sueurs, flush, tremblement, sensation de faim…) ou d'une neuroglucopénie (céphalées, diplopie, troubles du comportement, convulsions, coma…). On définit les hypoglycémies sévères, ni par l'importance de la baisse du chiffre de glycémie, ni par le caractère spectaculaire des manifestations cliniques, mais par le fait que l'intervention d'une tierce personne est absolument nécessaire pour la résolution du malaise. Cette dépendance d'un tiers traduit le fait que le patient est incapable de reconnaître l'hypoglycémie et/ou de réagir correctement.

Les conséquences de l'hypoglycémie sont nombreuses. Ces malaises sont en général craints par les patients du fait du sentiment désagréable de perte de contrôle et des possibles retentissements sur la vie sociale et relationnelle (accident de voiture, méprise de l'entourage sur un éventuel état d'ébriété ou sur des troubles du caractère…). Ils peuvent aussi provoquer des chutes ou des accidents. Il semble que le retentissement *a posteriori* sur le système nerveux central de la répétition de malaises sévères soit modéré, sauf aux deux extrêmes de la vie, les enfants et les vieillards, chez qui des hypoglycémies sévères et/ou leur répétition peuvent entraîner des séquelles neurologiques. L'existence de manifestations cognitives ou neurologiques persistant après resucrage impose un bilan neurologique (EEG, imagerie du cerveau, éventuellement exploration des carotides). Des études interventionnelles récentes ont aussi attiré l'attention sur le fait que les hypoglycémies à répétition, notamment chez le diabétique de type 2, pouvaient accroître la mortalité cardiovasculaire.

Les malaises nocturnes sont particulièrement redoutés par les patients et leur entourage du fait d'une dramatisation plus importante. Il faut aussi expliquer au patient, en particulier s'il vit seul, que l'hypoglycémie en général s'amende d'elle-même avec le temps et qu'il n'y a pas de risque qu'il ne se réveille pas. Dans d'autres cas, la peur des complications peut faire accepter par le malade la répétition de ces épisodes hypoglycémiques. Il faut le prévenir que cette situation est potentiellement dangereuse car elle entraîne un risque accru de malaises sévères, les hypoglycémies étant de moins en moins bien ressenties.

Causes d'hypoglycémies

L'hypoglycémie chez le diabétique est toujours iatrogène. Elle est provoquée par l'insuline et par les médicaments insulino-sécrétagogues, chaque fois que le niveau d'insuline est excessif par rapport aux besoins conditionnés par l'alimentation et/ou l'activité physique. Parmi les insulino-sécrétagogues, les sulfamides et les glinides sont les principaux pourvoyeurs de malaises hypoglycémiques. Dans cette classe thérapeutique, on doit particulièrement se méfier des médicaments les plus puissants ou de ceux qui ont la durée de vie la plus longue, et dans tous les cas des posologies maximales. Les hypoglycémies induites par les sulfamides sont souvent prolongées et récidivent volontiers après resucrage. Des hypoglycémies itératives peuvent parfois survenir pendant 48 à 72 heures après le malaise initial. En revanche, les inhibiteurs de DPP-4 ou les analogues du GLP-1 causent beaucoup moins d'hypoglycémies, sauf s'ils sont associés aux précédents. La metformine n'induit pas d'hypoglycémies.

Ces malaises sont aussi favorisés par des circonstances particulières alimentaires, physiques ou thérapeutiques. Une insuffisance d'alimentation (repas sauté ou retardé, régime restrictif) ou d'apport de glucides complexes peut être en cause. La consommation d'alcool en bloquant la néoglucogenèse hépatique favorise les hypoglycémies et les rend plus sévères et prolongées. Une activité physique non prévue ou exceptionnellement intense peut aussi être la cause d'une hypoglycémie. Dans ce cas, il faut se souvenir que les malaises peuvent être différés et survenir plusieurs heures après l'effort. Les motifs d'erreur thérapeutique sont nombreux et doivent être recherchés avec soin : dose du médicament hypoglycémiant excessive ou erronée ; surcompensation thérapeutique d'une hyperglycémie ; injection d'insuline trop profonde liée à des aiguilles longues (> 8 mm) ; lipodystrophies ; exposition à la chaleur du lieu d'injection (bain chaud), contraction musculaire au niveau de l'injection, tous deux responsables d'une vasodilatation locale et d'un passage accéléré de l'insuline dans le sang…

Une autre situation à envisager est la possibilité d'une interférence médicamenteuse. Les β-bloquants amplifient les hypoglycémies en estompant la symptomatologie d'alerte et en diminuant la réponse contra-insulinique. On préférera chez le diabétique les β-bloquants cardio-sélectifs et on les utilisera plutôt à dose faible. D'autres médicaments interfèrent avec la pharmacocinétique ou l'action des sulfamides hypoglycémiants comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antimycotiques, des antalgiques.

Des états pathologiques peuvent être en cause en modifiant soit la pharmacocinétique des hypoglycémiants comme les insuffisances rénale et hépatique, soit en empêchant la réponse contra-insulinique (insuffisance surrénale ou pituitaire, dont on se méfiera d'autant plus dans le diabète de type 1 vu le contexte auto-immun). Les causes immunologiques par anticorps anti-insuline sont rares mais possibles dans le diabète de type 1.

Cette enquête proprement policière à la recherche de facteurs favorisants est absolument nécessaire après tout malaise hypoglycémique sévère pour pouvoir en prévenir la récidive. Les causes retrouvées sont souvent multiples, particulièrement chez le sujet âgé qui peut cumuler une insuffisance d'apport alimentaire, des interférences médicamenteuses, des défaillances d'organe, voire des erreurs thérapeutiques.

Traitement de l'hypoglycémie

Le traitement du malaise hypoglycémique se résume à un resucrage (encadré 18.1). Celui-ci revient à la consommation immédiate d'un aliment ou mieux d'une boisson sucrée : trois à quatre morceaux de sucre délayés dans de l'eau ou un verre de jus de fruits ou de soda classique… En cas de traitement avec des insulines lentes ou des sulfamides, il est souvent prudent de conforter l'effet du resucrage par la consommation d'un aliment comportant des glucides complexes.

Quand le degré de conscience de l'individu fait craindre un risque de fausse route, le resucrage sera effectué par un tiers, soit grâce à une injection IM ou sous-cutanée de glucagon (1 mg/mL), soit grâce à l'injection IV de 30 à 50 mL de sérum glucosé à 30 ou 50 % suivie d'une perfusion de soluté moins concentré (10 ou 5 %). En cas d'hypoglycémie sévère secondaire aux sulfamides, une hospitalisation est une mesure de prudence du fait du haut risque de récidive dans les heures à venir.

Mais le vrai traitement de l'hypoglycémie est représenté par des mesures préventives qui comportent une réévaluation régulière du traitement hypoglycémiant et la suppression d'associations médicamenteuses dangereuses par le médecin, une éducation du patient pour qu'il gère au mieux son alimentation et son activité physique, ainsi que ses adaptations de dose. Il ne faut pas oublier d'informer l'entourage pour que celui-ci soit capable de déceler l'hypoglycémie, de réagir par un resucrage adapté et au besoin d'injecter l'ampoule de glucagon nécessaire.

Encadré 18.1 La correction de l'hypoglycémie

Le malade est conscient et il n'y a aucun risque de fausse route

Il consommera 15 à 20 g de sucre sous la forme de :
- soit trois à quatre morceaux de sucre délayés dans de l'eau ;
- soit un verre de jus de fruits ou de soda normal ;
- soit une barre sucrée.

En cas de malaise sévère, notamment après exercice physique ou si prise de sulfamides hypoglycémiants, conforter le resucrage avec un aliment riche en glucides complexes (pain, biscuit, biscotte).

Le malade est opposant ou inconscient et/ou il existe un risque de fausse route

Le resucrage sera réalisé par un tiers :
- soit par l'injection de 1 mg (1 mL) de glucagon (Glucagen kit®) en intramusculaire ou à défaut en sous-cutané. Cette option est préférable en cas d'agitation du patient ;
- soit par l'injection intraveineuse de 10 à 20 mL de soluté glucosé à 30 % suivie éventuellement par la mise en place d'une ligne intraveineuse de soluté glucosé moins concentré (10 %).

En cas de prise de sulfamides, une mise en surveillance s'impose du fait du risque d'hypoglycémies itératives pendant plusieurs heures.

Dans tous les cas

Un épisode hypoglycémique doit conduire à une analyse de ses causes et à la mise en place de modifications thérapeutiques et/ou d'une éducation du patient et de son entourage pour empêcher la récidive.

Coma hyperosmolaire

C'est une complication métabolique du diabète liée à un état sévère de déshydratation dont les conditions d'installation sont souvent liées à la méconnaissance ou à la négligence d'une hyperglycémie et/ou à un défaut d'hydratation. Elle touche essentiellement les personnes âgées. Le pronostic est souvent mauvais du fait du terrain précaire et d'une forte morbi-mortalité secondaire. Cette pathologie aiguë touche des personnes fragiles ou dépendantes. Elle est dans bien des cas la résultante d'un défaut de soins ou de surveillance. La vigilance de tous les soignants afin de ne pas banaliser une hyperglycémie et d'assurer un niveau suffisant de boisson est requise pour assurer la prévention de cette complication.

Mécanismes

Le coma hyperosmolaire est lié à la conjonction d'une tendance à la déshydratation par défaut d'apport hydrique et/ou par une augmentation des pertes, d'une part et à une hyperglycémie, d'autre part. Chacune d'ailleurs va retentir sur l'autre. La déshydratation élève la glycémie et l'hyperglycémie induit une perte hydrique par la diurèse osmotique. Le traitement comportera donc une réhydratation, un rééquilibrage ionique et une insulinothérapie pour faire baisser la glycémie. Toute la difficulté tient au terrain qui exige des compensations prudentes si l'on veut éviter de précipiter une insuffisance cardiaque, une hypoglycémie ou un œdème cérébral. On notera enfin que cet état de déshydratation s'accompagne d'un catabolisme majeur lié à la résis-

tance à l'insuline et à l'état d'agression. Les complications de décubitus y sont particulièrement redoutables et grèvent le pronostic à moyen ou long terme.

Circonstances

Cette complication touche plus volontiers les patients souffrant d'un diabète de type 2, voire même ne se sachant pas antérieurement diabétiques. C'est dans ce cas de figure que l'élévation glycémique inaugurale risque de passer le plus inaperçue. Il s'agit souvent de patients âgés vivant seuls ou dépendants. On décrit aussi une incidence accrue chez les patients vivant en institution quelle qu'en soit la raison (maladies psychiatriques, maladie d'Alzheimer…). Il s'agit souvent d'un défaut de soins et/ou de surveillance médicale conduisant à une mauvaise hydratation ou à la méconnaissance de l'hyperglycémie.

Certaines circonstances peuvent être favorisantes comme la période postopératoire, les suites précoces d'un accident vasculaire cérébral, les hyperthermies quelle qu'en soit l'origine ou des traitements (diurétiques, corticoïdes, neuroleptiques atypiques…). Un excès de boissons sucrées a pu aussi être décrit. Enfin, l'incidence des comas hyperosmolaires est particulièrement marquée en période de canicule.

Expression clinique

Il s'agit d'un état de grande déshydratation intra- et extracellulaire : langue rôtie, plis cutanés, collapsus. Il s'accompagne de troubles de la conscience associés ou non à des manifestations neurologiques déficitaires ou convulsives. La biologie est dominée par une hyperglycémie majeure (au-delà de 5 g/L) et une hyperosmolarité (supérieure à 340 mosmol/L). La natrémie doit être analysée après correction selon la formule : Na corrigé = Na mesuré + 1,6 mmol par tranche de 1 g de glycémie au-dessus de la valeur normale. Il existe toujours une franche hypernatrémie corrigée. L'hémoconcentration est aussi attestée par l'élévation de l'hématocrite et de la protidémie. Le potassium est en général normal du fait d'un transfert du compartiment cellulaire vers le milieu extracellulaire. Il existe enfin très souvent une insuffisance rénale fonctionnelle en partie liée à un état de rhabdomyolyse. En revanche, il n'existe pas d'acidose et les corps cétoniques sont proches de la normale.

Traitement

Le patient doit être hospitalisé d'urgence. La base du traitement repose sur un comblement du déficit hydrique (6 à 10 litres) et un réajustement électrolytique avec des solutés isotoniques ou hypotoniques sous couvert d'une bonne tolérance cardiaque et rénale. L'insulinothérapie continue à la seringue électrique veillera à faire baisser relativement lentement la glycémie pour éviter l'œdème cérébral et les hypoglycémies. La prévention des complications de décubitus (escarres, infections nosocomiales et complications thrombo-emboliques) est importante sur ce terrain à risque. Le traitement de la cause éventuelle (infection urinaire, pulmonaire ou systémique, complication postopératoire) et l'éradication de certains médicaments (diurétiques, corticoïdes…) ne doivent pas être oubliés.

En dépit des améliorations thérapeutiques, le pronostic de cette complication reste médiocre avec un taux de mortalité autour de 20 %. Le diagnostic souvent tardif et la fragilité du terrain sont les raisons de ces mauvais résultats.

Prévention

Le coma hyperosmolaire est, parmi les complications métaboliques aiguës du diabète, celle pour laquelle la prévention est une absolue nécessité. En effet, dans la quasi-totalité des cas on peut détecter un défaut de soins ou de surveillance ou une erreur thérapeutique à l'origine de l'hyperosmolarité. On peut presque dire qu'il s'agit d'une pathologie iatrogénique.

Par l'éducation, le médecin généraliste incitera les patients âgés à boire régulièrement et suffisamment sans attendre la sensation de soif (très atténuée à cet âge), à se mouiller le corps en cas de canicule, à surveiller leur glycémie en situation anormale ou lors de traitements hyperglycémiants. Le praticien se méfiera de toutes les situations susceptibles d'élever la glycémie chez ces patients (diurétiques, corticoïdes, fièvre…) ou des causes de déshydratation (vomissements, diarrhée, mucite, canicule…). Il multipliera les contrôles glycémiques et adaptera le traitement antidiabétique en conséquence, en passant même s'il le faut à une insulinothérapie transitoire.

Les services hospitaliers non diabétologiques (chirurgie, neurologie, gérontologie, psychiatrie) devront eux aussi se méfier de patients étiquetés diabétiques, même avec un traitement léger, voire sans médicament hypoglycémiant. Ils maintiendront une surveillance des glycémies capillaires, s'assureront d'une hydratation correcte et appelleront préventivement le consultant diabétologue si l'hyperglycémie résiste aux mesures correctrices simples.

Dans les institutions, le personnel veillera à ce qu'aucun patient n'échappe à une hydratation régulière en instituant des moments de boisson (tisane) et en aidant systématiquement à boire les patients les plus dépendants.

Acidose lactique

C'est une complication métabolique sévère associée au diabète de type 2. Le rôle des biguanides dans son déclenchement, qui était évident quand la phenformine était utilisée comme antidiabétique, est beaucoup plus discuté maintenant que cette classe thérapeutique se résume à la metformine. Il faut être conscient que d'autres causes peuvent conduire un diabétique à cette complication aiguë.

Mécanismes

Il s'agit d'une acidose métabolique liée à l'accumulation de lactates suite à une hyperproduction, à un trouble de l'élimination, ou aux deux phénomènes associés. La présence de lactates se traduit par l'apparition d'un trou anionique supérieur à 10 mmol/L. Celui-ci se calcule en soustrayant les concentrations des principaux anions (chlorures et bicarbonates) à celle du cation prédominant, le sodium.

Les lactates proviennent de la voie anaérobique de la glycolyse. En condition correcte d'oxygénation, ils sont extraits

par le foie, le rein et le cœur pour y être soit oxydés, soit impliqués dans la néoglucogenèse.

On distingue deux formes d'acidose lactique selon le degré d'oxygénation. Le type A est une acidose lactique en état d'anoxie. Elle concerne les infarctus étendus, les chocs cardiogéniques, les insuffisances cardiaques, les intoxications à l'oxyde de carbone ou encore les sepsis sévères. Ces formes ne sont pas spécifiques du diabète mais le diabétique y est plus sensible. Le type B en situation aérobique est lié à des intoxications médicamenteuses (biguanides, médicaments antiviraux…) ou à des pathologies musculaires (mitochondriopathies notamment) ou métaboliques.

Diagnostic

L'acidose lactique s'installe relativement progressivement. Les signes avant-coureurs sont représentés par des crampes musculaires et des douleurs diffuses. Quand l'acidose est installée, la symptomatologie se complète de troubles respiratoires (polypnée ou respiration de Kussmaul), d'une oligurie, d'une chute de la tension et de l'altération de la conscience (somnolence, coma). Il n'existe pas en général de déshydratation. Le tableau en l'absence de traitement risque d'évoluer vers un collapsus, une anurie et des troubles du rythme liés aux anomalies électrolytiques. L'existence de circonstances favorisantes ou la prise de biguanides sont évocateurs.

Le diagnostic repose sur la constatation de l'acidose et la détermination du trou anionique qui signe son origine métabolique ($[Na^+] - [Cl^-] - [CO3H^-] > 10$ mmol/L). Le dosage des lactates en apportera la confirmation avec une concentration supérieure à 6 mmol/L. La glycémie est en général modérément élevée. Il existe une insuffisance rénale à composante fonctionnelle.

Traitement

L'acidose lactique du fait de sa gravité nécessite une hospitalisation d'urgence dans un service de réanimation. Le traitement repose sur une restauration des fonctions hémodynamiques et respiratoires. L'alcalinisation est discutée et doit être de toute manière réalisée avec prudence. La dialyse peut être une option thérapeutique en cas d'insuffisance rénale d'autant plus que la metformine est facilement ultrafiltrée par ce procédé.

Metformine et risque d'acidose lactique

Le lien entre biguanides et risque d'acidose lactique paraissait une évidence quand la phenformine était sur le marché. Des mécanismes physiopathologiques sous-tendaient cette conviction. Les biguanides favorisent la production de lactates en inhibant l'entrée du pyruvate dans la voie de la néoglucogenèse. Ce lien est pourtant remis en cause aujourd'hui notamment pour la molécule disponible, la metformine, qui semble beaucoup moins nocive à ce niveau. Certains éléments font même douter d'un risque particulier. En effet, l'acidose lactique reste exceptionnelle dans les grandes séries de patients traités par ce médicament. Le diabète de type 2 est en lui-même exposé à ce risque et l'on décrit des épisodes survenus alors même que les patients ne recevaient pas de metformine. Dans une étude anglaise, la prévalence de l'acidose lactique était de 3,3 cas par 100 000 patients/années pour la metformine et de 4,3 cas pour 100 000 patients/années pour les sulfamides. Il faut aussi noter qu'il n'existe pas de lien entre la sévérité de l'acidose lactique et les taux circulants de metformine dans les épisodes apparemment reliés à cette drogue.

Néanmoins compte tenu de la gravité de cette complication, il est conseillé de respecter scrupuleusement la liste des contre-indications à la metformine : insuffisance respiratoire ou cardiaque décompensée, insuffisance hépatique grave, alcoolisme et insuffisance rénale. L'interruption momentanée de la metformine dans les cas susceptibles d'entraîner des troubles hémodynamiques ou une altération de la fonction rénale, est une bonne prudence (imagerie avec injection d'un produit de contraste iodé, intervention chirurgicale, anesthésie).

Cependant pour l'insuffisance rénale, les choses bougent lentement. Traditionnellement, l'usage de la metformine est exclusivement autorisé pour des filtrations glomérulaires supérieures ou égales à 60 mL/min. Il apparaît qu'il pourrait être considéré comme une perte de chance de supprimer un traitement efficace par la metformine quand la filtration glomérulaire se situe entre 30 et 60 mL/min. Dans cet intervalle, les sociétés savantes proposent de continuer la drogue, si elle est efficace, sous couvert d'une surveillance régulière et rapprochée (3–6 mois) de la fonction rénale et, quand la filtration glomérulaire est inférieure ou égale à 45 mL/min, de diminuer les doses de metformine pour ne pas dépasser la demi-dose maximale. Elles n'encouragent pas néanmoins l'introduction nouvelle de la metformine pour un patient dans cette zone d'insuffisance rénale. Ces recommandations émanant de sociétés savantes ont été validées par la HAS (2013). Cette dernière autorise la metformine dans la tranche de clairance de la créatinine 30–60 mL/min, mais sous couvert de ne pas dépasser la dose de 1,5 g/jour, de surveiller tous les 3 mois la fonction rénale, de se méfier de l'usage de médicaments néphrotoxiques (AINS) et de ne pas minimiser des signes évocateurs d'acidose lactique *incipiens*.

Bibliographie

Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia : a nested case-control analysis. Diabetes Care 2008 ; 31(11) : 2086–91.

Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. Diabetes Care 2012 ; 35(9) : 1814–6.

Frier BM. Cognitive functioning in type 1 diabetes : the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) revisited. Diabetologia 2011 ; 54(2) : 233–6.

Haute Autorité de santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS ; 2013. En ligne, www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2.

Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin : incidence, management and prevention. Drug Saf 2010 ; 33(9) : 727–40.

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care 2011 ; 34(6) : 1431–7.

Paulin S, Grandperret-Vauthier S, Penfornis A. Acidocetose diabétique. In : Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. 2e éd Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009. p. 531–9.

Schober E, Rami B, Waldhoer T. Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008 : a population-based analysis. Diabetologia 2010 ; 53(6) : 1057–61.

Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both type 1 and type 2 diabetes - a population-based study from Northern Sweden. Diabet Med 2008 ; 25(7) : 867–70.

Chapitre 19

Les complications chroniques du diabète

PLAN DU CHAPITRE

Prévention active des complications fondée sur la triade dépistage–action–éducation

Les complications du diabète ne sont plus une fatalité

La survenue des complications dégénératives spécifiques du diabète reste encore un souci prégnant en diabétologie même si l'on assiste à un certain reflux de celles-ci depuis une vingtaine d'années. Les patients ont pleinement conscience que le diabète peut être encore une cause de cécité, d'amputation, de passage en dialyse, d'infarctus du myocarde. Ils ont parfois des exemples dramatiques dans leur famille. Si jamais ils l'oubliaient, le discours médical serait malheureusement là pour leur rappeler, tant la menace de ces complications est utilisée par beaucoup d'entre nous pour mobiliser les patients à une meilleure prise en charge du traitement. Cette conduite est pourtant erronée, dangereuse psychologiquement et contreproductive. La peur comme moteur de l'action n'a jamais eu d'effet bénéfique à long terme en médecine. Bien au contraire, elle génère des conduites d'évitement ou de cécité sélective qui risquent d'aggraver les comportements. De plus, le patient, confronté à ce rappel lancinant de la part du corps médical, en arrive souvent à s'inscrire dans un fatalisme : « *Puisqu'il m'agite en permanence la menace des complications, c'est qu'elles vont irrémédiablement survenir…* » Le patient diabétique va même redouter de réaliser ses bilans, de peur qu'on lui trouve quelque chose !

Il faut lutter contre ce fatalisme contre-productif et anxiogène en renversant notre discours médical. Les examens de surveillance que nous pratiquons régulièrement s'inscrivent dans une stratégie de prévention secondaire. Ils servent à dépister des facteurs de risque, des signes avant-coureurs ou des altérations réversibles des organes intéressés par les complications. Ce dépistage quel que soit le type de complications, est utile puisqu'il débouche sur une action préventive efficace :

- le fond d'œil permet d'organiser un traitement systémique ou local, éventuellement guidé par des investigations complémentaires, qui évitera l'altération de la vision ;
- le repérage d'une micro-albuminurie conduira à la prescription de médications néphroprotectrices (un inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC] ou un sartan) et à un renforcement de la prise en charge du risque cardiovasculaire ;
- la découverte d'une neuropathie périphérique débutante par les outils cliniques classiques permettra de mettre en place l'éducation du patient pour éviter les troubles trophiques des extrémités et de le faire bénéficier de soins de podologie ;
- le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse chez les sujets à risque pourra déboucher sur des actes de désobstruction ou de pontage coronarien ;
- la mesure du cholestérol LDL conduira en fonction du score de risque à la mise en place d'un traitement par statine ;
- une sténose constatée sur l'écho-Doppler des carotides justifiera un traitement anti-agrégant préventif ;
- la promotion de l'activité physique et les conseils et aides pour l'arrêt du tabagisme participent de cette politique préventive.

On le voit, cette approche médicale à la fois vigilante et active n'est plus destinée à retarder l'inévitable. Elle vise plutôt à contrôler les risques pour que les complications ne surviennent pas (ou au pire si elles devaient advenir, qu'elles n'entraînent aucun handicap). Le médecin et le patient, dans une véritable alliance, ont les moyens de faire front contre ce risque. Cette politique porte déjà ses fruits puisque de nombreuses preuves d'une décrue des complications s'accumulent en Europe comme en Amérique du Nord. Des patients porteurs d'un diabète de type 1 ayant plus de 50 ans d'évolution peuvent être maintenant étudiés *(The Joslin*

50-Year Medalist Study). Une proportion non négligeable d'entre eux est indemne de handicaps liés au diabète.

Cette stratégie de prévention active a surtout le mérite de lever une part des angoisses du patient sur son futur qui pourrait le conduire à s'inscrire dans la dépression et le renoncement. Elle doit être décrite au patient afin qu'il sache à quoi sert chaque examen et à quel rythme il faut le réaliser. L'ordonnance doit aussi être expliquée en précisant, pour chaque ligne thérapeutique, le mode d'action ou les objectifs propres à chaque médicament. L'observance en sera grandement améliorée. C'est par cette forme d'alliance entre le médecin et le patient, sans instrumentalisation de la menace des complications de la part du praticien et avec la participation active d'un malade dûment et objectivement informé, que le diabète sera géré au mieux et à moindre coût.

Contrôle glycémique et prévention des complications

Si tout le monde s'accorde pour considérer que l'un des meilleurs moyens de prévenir les complications du diabète est de contrôler le désordre métabolique, les avis sont moins consensuels quand il s'agit de préciser le niveau souhaitable d'équilibration glycémique. On verra que dans certains cas le mieux peut être l'ennemi du bien. Il faut aussi rappeler que cette prévention passe par d'autres voies comme des traitements adjuvants actifs sur des facteurs de risque cardiovasculaire, voire même le choix des médicaments antidiabétiques employés. Le raisonnement qui a conduit à ces préconisations est parfaitement représentatif de la médecine basée sur les preuves.

Deux études fondatrices : le DCCT et l'UKPDS

Des recherches interventionnelles réalisées dans les années 1980 ont révolutionné la pratique diabétologique. L'étude nord-américaine DCCT (*diabetes complication control trial*, 1993) a évalué le rôle d'une intensification du traitement insulinique dans le diabète de type 1. L'étude anglaise UKPDS (*United Kingdom prospective diabetes study*, UKPDS 33 et 34, 1998) avait le même objectif pour le diabète de type 2. Ces deux études interventionnelles ont démontré sans ambiguïté que le gain d'environ un point d'HbA1c, obtenu grâce à l'intensification thérapeutique, prévenait significativement les complications microvasculaires. L'essai DCCT mettait aussi en garde vis-à-vis d'effets secondaires possibles de l'intensification thérapeutique : la survenue d'hypoglycémies sévères et une prise de poids. Pour les complications macrovasculaires qui n'ont sans doute pas la même cinétique, il a fallu attendre les prolongations de ces deux études pour que le groupe intensifié s'avère significativement protégé. Depuis la publication de ces deux études et la vulgarisation de leurs résultats, les exigences thérapeutiques se sont durcies et cette rigueur a sans doute participé au moins en partie au recul des complications auquel nous assistons aujourd'hui.

Concept de mémoire métabolique

À l'issue de ces deux études, il n'était pas éthique de maintenir les sujets du bras traité de manière conventionnelle dans ce type de traitement. Ils ont eux aussi reçu une intensification thérapeutique. Les différences entre les groupes en termes d'HbA1c ont disparu : l'HbA1c s'est stabilisée autour de 8 % dans l'étude DCCT/EDIC (2002) et dans le suivi de 10 ans post-étude de l'UKPDS. Pourtant, l'incidence des complications microvasculaires ou leur aggravation sont restées supérieures dans le groupe autrefois traité de manière laxiste. Tout se passe comme si dans les deux formes de diabètes, une période de déséquilibre de plusieurs années avait irrémédiablement compromis le pronostic vasculaire. On peut rappeler à ce propos que les transplanteurs de pancréas avaient déjà signalé que certaines complications du diabète pouvaient continuer à évoluer même après guérison de la maladie grâce au greffon pancréatique actif. On parle de « mémoire métabolique » pour caractériser ce phénomène. La leçon que l'on peut en tirer est qu'il faut éviter au maximum l'inertie thérapeutique. De trop longs retards pris pour intensifier un traitement jugé insuffisant peuvent se solder par une perte de chance pour le patient.

Le contrôle du diabète, jusqu'où ?

La dernière décennie a tenté de répondre à cette question avec trois études portant sur des diabétiques de type 2 : ACCORD (2008), ADVANCE (2008) et VADT (2009). Nous ne décrirons pas ici le détail de ces essais et nous ne prendrons en compte que leurs résultats bruts et les conclusions que l'on peut en tirer.

Dans l'étude ACCORD *(action to control cardiovascular disease in diabetes)*, le groupe intensifié a atteint en quelques mois une HbA1c moyenne de 6,5 % (*versus* 7,5 % dans le groupe contrôle) grâce à un empilement de médicaments hypoglycémiants (en moyenne 4,29 antidiabétiques/patient) et à un risque accru d'hypoglycémies sévères. Cet essai a dû malheureusement être prématurément interrompu à 3 ans du fait d'une surmortalité dans le groupe au traitement intensifié. Dans l'étude ADVANCE *(action in diabetes and vascular disease : preterax and diamicron modified release controlled evaluation)*, le groupe test a atteint aussi l'objectif de 6,5 % mais plus progressivement en 18 mois environ. Un effet bénéfique a été noté pour les manifestations de la micro-angiopathie, mais aucune incidence sur les manifestations de macro-angiopathie. Aucune surmortalité n'a été observée dans le bras soumis à un traitement intensif. L'essai VADT *(veteran affairs diabetes trial)* avec à peu près le même *design* ne retrouvait pas d'avantages vasculaires à intensifier le traitement.

On peut tirer de ces études plusieurs conclusions qui ont des incidences pratiques évidentes :

- il n'y a pas intérêt à intensifier rapidement le traitement de diabétiques de type 2 âgés en moyenne d'une soixantaine d'années au prix d'un empilement thérapeutique important et d'un risque significativement accru de malaises hypoglycémiques graves. L'échec de l'essai ACCORD en témoigne;
- les complications microvasculaires sont sensibles à l'amélioration de l'équilibre glycémique même dans un intervalle d'HbA1c compris entre 6,5 et 7,5 %. C'est une des leçons d'ADVANCE qui corrobore les données de l'UKPDS;
- les complications macrovasculaires, quant à elles, ne semblent pas être influencées par ce degré d'amélioration de l'HbA1c. Une méta-analyse de Kelly portant sur 27 802 patients diabétiques de type 2 conclut au fait qu'une telle exigence en matière de contrôle glycémique s'accompagne certes d'une légère diminution de l'incidence des infarctus du myocarde non fatals, mais ne modifie pas la mortalité totale ou cardiovasculaire.

La cohorte VADT enfin dans des études ancillaires montre que l'effet de l'intensification thérapeutique peut varier en fonction de la durée d'évolution du diabète ou de la présence d'une maladie cardiovasculaire patente. Ainsi, l'intensification prévient les manifestations cardiovasculaires dans le cas de diabètes récents mais elle les favorise pour des maladies anciennes. Le point de croisement des courbes correspond à 15 années d'évolution. De même, l'appréciation du score calcique coronaire avec un scanner permet de différencier ceux qui bénéficient de l'intensification thérapeutique des autres. Seuls les patients présentant un score calcique nul ou faible ont vu un avantage à l'amélioration de leur contrôle glycémique.

Ainsi, on sera particulièrement exigeant en matière d'équilibre chez des patients relativement jeunes, avec un diabète récent et apparemment indemnes de complications. Des objectifs d'HbA1c sous les 7 % pourront être envisagés à la condition que ceux-ci ne soient pas obtenus au prix d'associations médicamenteuses potentiellement dangereuses ou d'un risque excessif de malaises hypoglycémiques sévères. On évitera enfin dans cette période toute inertie thérapeutique.

Pour des patients plus âgés, avec un diabète évolué et/ou déjà porteurs de complications, un objectif autour de 7,5 % sera beaucoup plus raisonnable. Cette cible peut être remontée au besoin chez des sujets très âgés et/ou aux fonctions cognitives altérées. La prudence sera de mise avec des personnes chez qui une hypoglycémie peut avoir des conséquences graves (antécédents d'accident vasculaire cérébral par exemple).

La prévention des complications ne se résume pas au contrôle glycémique

On a vu précédemment que la prise en compte d'autres facteurs participe aussi à la prévention des complications micro- et macrovasculaires du diabète. L'utilisation à bon escient de médications hypotensives (et tout particulièrement les IEC et les ARA-2), de traitements anti-agrégants ou de statines ou bien encore la lutte contre des facteurs de risque comme le tabagisme, la sédentarité et l'excès de poids, font partie de cette prévention primo-secondaire.

La metformine est aussi considérée comme le médicament de première intention dans le diabète de type 2 puisqu'il a été suggéré dans l'étude UKPDS 34, chez les patients obèses, que l'utilisation première de ce médicament était bénéfique vis-à-vis du risque de coronaropathie. En revanche, un hypoglycémiant, la rosiglitazone, a été retiré du marché car pouvant favoriser les accidents coronariens. Il est actuellement reconnu que les nouveaux médicaments antidiabétiques en développement doivent non seulement démontrer leur effet hypoglycémiant mais aussi préciser leur potentialité à l'égard du risque de complications cardiovasculaires.

Complications microvasculaires du diabète

Complications oculaires du diabète : classification, dépistage et prise en charge

La rétinopathie diabétique reste encore la première cause des cécités acquises de l'adulte avant l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés. Même si de nombreux signaux annoncent que cette complication recule, elle doit rester une préoccupation des médecins prenant en charge des diabétiques. C'est une complication particulièrement sournoise car elle reste longtemps asymptomatique. Un plan de dépistage des formes débutantes doit être organisé et respecté. La fréquence des visites est importante. Ainsi des dépistages systématiques dans des populations diabétiques hospitalières ont conduit à des prévalences de 14 % en France et de 39 % en Italie. Une analyse portant sur 35 études de type cas-témoins et comportant 22 896 diabétiques retrouve une prévalence globale de 34,6 % (6,96 % pour les formes prolifératives, 6,81 % pour l'œdème maculaire, dont au total 10,2 % de formes menaçant la vision). Cette fréquence est fonction de la durée d'évolution, de la qualité du contrôle glycémique et du degré de normalisation tensionnelle. La rétinopathie est aussi particulièrement fréquente s'il existe une néphropathie (micro- ou macro-albuminurie).

Mécanismes

Il s'agit d'une altération des capillaires de la rétine marquée par des phénomènes d'occlusion vasculaire. Ces anomalies circulatoires génèrent d'une part des zones d'ischémie rétinienne responsables d'une réaction angiogénique anarchique et d'autre part des dilatations capillaires locales (les micro-anévrysmes) ou généralisées causant des phénomènes de suffusion œdémateuse (les exsudats) ou hémorragique (les micro-hémorragies).

Deux formes graves peuvent menacer le pronostic visuel. La première est la rétinopathie proliférante (ou proliférative). Elle est liée à la prolifération de néovaisseaux au contact des zones d'ischémie rétinienne. Ces néovaisseaux sont fragiles et peuvent facilement saigner conduisant à des hémorragies du vitré et des décollements rétiniens par traction. L'extension de ces néovaisseaux dans la chambre antérieure et au niveau de l'iris (rubéose irienne) peut conduire au glaucome néovasculaire. On comprend que le traitement préventif et curatif de ces formes proliférantes repose sur la photocoagulation au rayon laser des zones d'ischémie rétinienne de la périphérie pour limiter la production de facteurs pro-angiogéniques.

L'autre forme sévère est représentée par l'œdème maculaire. Le siège de cet œdème est critique puisque la macula est la zone de vision des couleurs, des reliefs et des détails. Cet œdème, au début réversible, peut s'organiser par la formation de logettes et devenir beaucoup moins sensible au traitement. On parle d'œdème cystoïde.

Les mécanismes physiopathologiques qui relient l'hyperglycémie chronique à la rétinopathie diabétique restent encore assez mal connus. On incrimine la voie des polyols, l'accumulation de AGE *(advanced glycation end-stage products)*, l'activation de la protéine-kinase C et la voie de la glucosamine. Mais aucune de ces hypothèses n'a permis d'identifier à ce jour un traitement spécifique efficace. En revanche, les mécanismes de l'œdème sont mieux appréhendés et des traitements locaux à visée anti-inflammatoire ou anti-angiogénique ont déjà prouvé leur efficacité.

Dépistage

Du fait de la longue période asymptomatique, le dépistage des premiers signes de la rétinopathie diabétique doit être organisé.

Il ne faut pas attendre la moindre gêne visuelle pour confier le patient à l'ophtalmologiste. En effet, on considère que le meilleur dépistage de la rétinopathie diabétique est représenté par l'examen du fond de l'œil (FO) après dilatation pupillaire et réalisé par un ophtalmologiste. Cet examen doit être bilatéral et comparatif. La consultation d'ophtalmologie peut permettre aussi la mesure de l'acuité visuelle, la recherche d'une cataracte et le dépistage d'un glaucome. Mais la rareté des praticiens ophtalmologistes entraînant des délais importants dans la prise de rendez-vous, de même que certaines insuffisances constatées de ce mode de dépistage clinique (sensibilité 80 %, spécificité : 99 %) ont conduit à mettre en place des réseaux de dépistages basés sur des photographies numérisées du FO (deux clichés/œil) obtenues à l'aide d'appareils de rétinographie et interprétés à distance par des ophtalmologistes spécialisés. Les avantages de cette méthode sont multiples. Il n'est pas utile d'utiliser de mydriatiques, ce qui est plus pratique pour le déplacement des patients. Le médecin peut être remplacé par un auxiliaire médical spécialement formé pour la réalisation de l'examen. Le dépistage peut se faire ainsi sur le site de la consultation ou au niveau de dispensaires. L'interprétation est réalisée par des ophtalmologues spécialisés. La HAS a validé ce type d'approche pour les patients diabétiques connus comme indemnes de rétinopathie diabétique ou présentant une forme minime. Les autres patients relèvent de la consultation d'ophtalmologie (tout comme ceux chez qui la rétinographie a dépisté des lésions nécessitant le recours à un spécialiste). Comme le rétinographe ne permet pas d'analyser d'autres maladies oculaires (cataracte, glaucome), il est prudent d'envisager une consultation d'ophtalmologie au moins tous les 3 ans chez les patients surveillés avec cet appareillage.

Le rythme de ce dépistage dépend de plusieurs facteurs :

- **diabète de type 1 :** dépistage annuel à partir de la 3e année de la maladie (ou à partir de la 10e année pour les enfants). Ce rythme peut être raccourci (3 à 6 mois) dans la période des 16–20 ans ou en cas de déséquilibre du diabète, ou bien encore si le dépistage s'est avéré positif et inquiétant;
- **diabète de type 2 :** dépistage annuel dès la découverte du diabète. Ce rythme peut être raccourci en cas de déséquilibre ou de lésions inquiétantes;
- **la grossesse :** dépistage au moment du désir de grossesse pour aider à la programmation de celle-ci. En l'absence de rétinopathie, pendant la grossesse, le dépistage sera trimestriel. Il sera aussi réalisé en post-partum. En cas de lésions détectées, une surveillance mensuelle peut parfois être nécessaire;
- **les cas particuliers pouvant favoriser des poussées de la rétinopathie diabétique :** on pratiquera un dépistage systématique et répété (3–4 mois) en cas de normalisation rapide de la glycémie (ex. : mise sous pompe à insuline). Le dépistage doit aussi précéder toute chirurgie de la cataracte.

Classification

Plusieurs classifications sont utilisées. Nous avons choisi de présenter une classification simplifiée telle qu'elle a été établie par la Société francophone du diabète pour que le praticien puisse mieux comprendre la gravité de la situation de son patient et les approches thérapeutiques qui lui sont proposées (encadré 19.1). Elle distingue la « rétinopathie diabétique » proprement dite avec son mode d'évolution prolifératif ou non et en attribuant à chaque stade un niveau de gravité (figure 19.2, 19.3 et 19.4). Elle décrit de manière séparée les lésions qui concernent le pôle postérieur et qu'elle appelle « maculopathie diabétique ». On rappellera enfin que la cataracte est plus fréquente chez les diabétiques.

Encadré 19.1 Classification simplifiée des complications oculaires du diabète

Rétinopathie diabétique (RD)

- Pas de rétinopathie diabétique.
- Rétinopathie diabétique non proliférante :
  - RD non proliférante **minime** (micro-anévrysmes isolés);
  - RD non proliférante **modérée** (micro-anévrysmes, hémorragies rétiniennes punctiformes, nodules cotonneux, exsudats secs) (figure 19.1);
  - RD non proliférante **sévère** (ou RD **préproliférante** = RDPP), définie par l'association des signes ophtalmoscopiques évocateurs d'ischémie rétinienne sévère : anomalies veineuses nombreuses (dilatations en chapelet et boucles veineuses), hémorragies intrarétiniennes étendues, groupement d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) (figure 19.3).
- Rétinopathie diabétique proliférante (RDP) (figure 19.4) :
  - RD proliférante **non compliquée** : présence de néovaisseaux prérétiniens et/ou prépapillaires;
  - RD proliférante **compliquée** (hémorragie du vitré, décollement de rétine par traction, glaucome néovasculaire).

Maculopathies diabétiques

- Œdème maculaire **diffus** : œdème maculaire non cystoïde (figure 19.2), œdème maculaire cystoïde.
- Œdème maculaire **focal** ou « maculopathie exsudative » (exsudats secs maculaires menaçant la fovéola).
- Maculopathie **ischémique**.

Moyens d'investigation

Les ophtalmologistes disposent de plusieurs moyens d'investigation permettant soit de préciser des diagnostics ou l'extension des lésions, soit d'orienter leurs thérapeutiques et d'en suivre les effets. La prescription de ces examens complémentaires leur revient. Cependant, les patients sont parfois amenés à nous montrer les résultats de ces examens pour nous en demander la signification et les conséquences qui en découlent pour eux. Il est nécessaire de pouvoir répondre à leurs interrogations.

- **Angiofluorographie rétinienne** : grâce à l'injection intraveineuse d'un colorant fluorescent en lumière de Wood, la fluorescéine, cet examen permet d'apprécier la perméabilité capillaire (rupture de la barrière hématorétinienne avec diffusion de la fluorescence) et de repérer et quantifier les zones de la rétine soumises à l'ischémie (zones sombres). Les néovaisseaux très perméables apparaissent comme des flaques d'hyperfluorescence. Au niveau de la macula, elle peut visualiser l'œdème cystoïde sur les clichés tardifs, mais son intérêt est surtout de repérer l'ischémie maculaire de pronostic réservé. Cet examen est moins prescrit qu'auparavant. Il n'est pas toujours bien supporté.

Certains patients peuvent développer une allergie à la fluorescéine. Des réactions de choc anaphylactique ont été décrites même s'ils restent rares (1/10 000).

- **Échographie en mode B** : c'est une exploration par ultrasons du globe oculaire quand l'opacité des milieux ne permet pas une vision directe. Elle recherche en particulier un éventuel décollement de la rétine.
- **OCT *(optical coherence tomography)*** : il s'agit d'une méthode non invasive qui permet la réalisation de coupes micrométriques de la rétine avec une résolution excellente (5 à 10 µm). Elle est actuellement largement utilisée pour explorer la jonction vitré–rétine. Sa capacité à mesurer avec précision l'épaisseur rétinienne en fait un outil de choix pour évaluer l'œdème maculaire dans ses aspects quantitatifs, qualitatifs (localisé ou diffus) et évolutif (œdème cystoïde ou non), et pour suivre les effets des traitements spécifiques.

Évolutivité

La rétinopathie évolue en général lentement sauf certaines formes dites florides. On a vu que le pronostic visuel tient essentiellement soit à la prolifération néovasculaire, soit à l'œdème maculaire. La première se voit plus volontiers dans le diabète de type 1, le second est un peu plus fréquent chez les diabétiques de type 2. Certaines situations cliniques sont particulièrement à risque : déséquilibre franc du diabète, hypertension artérielle mal contrôlée, insuffisance rénale, nécessité de réduire brutalement un déséquilibre glycémique important (situation qui a pu se rencontrer lors de la mise sous pompe à insuline). La puberté et la grossesse sont aussi des situations physiologiques à risque. En conséquence, il est nécessaire d'inclure dans le bilan préalable à la programmation de la grossesse le dépistage de la rétinopathie diabétique. En cas de rétinopathie avérée, l'autorisation d'une future grossesse ne sera donnée qu'après stabilisation de l'état rétinien.

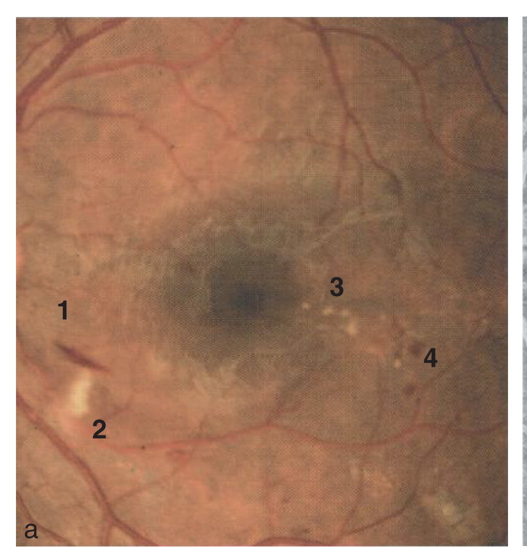
Une perte progressive de vision alléguée par le patient orientera soit vers une cataracte soit vers une maculopathie. En revanche, une perte brutale de vision conduira à suspecter une hémorragie du vitré, un décollement de la rétine ou enfin un glaucome vasculaire, d'autant plus s'il existe une rubéose irienne (néovaisseaux visibles dans l'iris) figure 19.4b.

Traitements

Nous voudrions définir les grandes lignes du traitement sans entrer dans des concepts d'hyperspécialiste. Les complications oculaires du diabète peuvent actuellement bénéficier de traitements chaque fois qu'elles menacent l'acuité visuelle. Le traitement général se limite à l'obtention du meilleur équilibre possible et au contrôle tensionnel. Les protecteurs vasculaires, les anti-agrégants plaquettaires n'ont pas démontré d'efficacité curative ou préventive sur la rétinopathie diabétique. Même si des améliorations discrètes de la rétinopathie ont été décrites avec l'utilisation d'IEC ou de fibrates, ces médicaments ne sont pas utilisés dans cette indication spécifique. Les traitements agissant sur l'axe GH–IGF-1 (somatostatine) qui étaient autrefois utilisés dans les rétinopathies florides ne paraissent plus nécessaires aujourd'hui compte tenu des progrès de la prise en charge ophtalmologique. Pour détailler celle-ci, nous séparerons artificiellement rétinopathie et maculopathie, comme cela est fait dans la classification.

Prise en charge ophtalmologique de la rétinopathie diabétique

Le traitement de référence de la rétinopathie diabétique est représenté par la photocoagulation au laser. Cette méthode dont l'efficacité a été scientifiquement établie (*Diabetic Retinopathy Study Group*, 1978) vise à prévenir et à limiter la prolifération néovasculaire. Le mécanisme d'action est encore incomplètement élucidé : destruction de zones riches en photorécepteurs forts consommateurs d'oxygène, diminution de la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques, modification de l'épithélium pigmentaire… L'indication de ce traitement concerne essentiellement les rétinopathies prolifératives avec des facteurs de risque associés (néovaisseaux



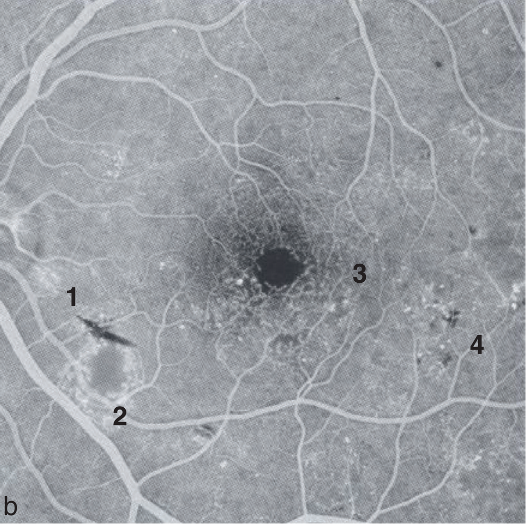


Figure 19.1 Rétinopathie de type *background* sur le cliché anérythre et les images angiographiques avec les lésions les plus fréquentes : hémorragies en flammèches (1); nodule cotonneux (2); micro-anévrysmes (3); hémorragies punctiformes (4). a. Cliché anérythre. **b.** Angiographie. *Source : Massin P, Erginay A, Gaudric A. Rétinopathie diabétique.* Enclyc Méd Chir *(Elsevier, Paris). 2000.*

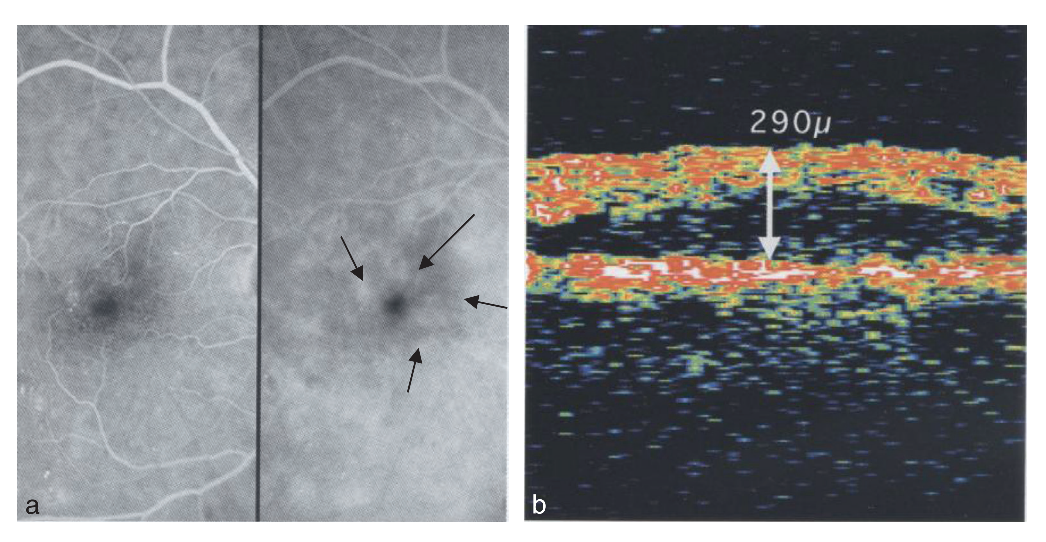


Figure 19.2 Œdème maculaire non cystoïde sur les clichés d'angiographie (les flèches représentent la diffusion de la fluorescéine sur les clichés tardifs) et sur l'image en coupe de la rétine sur l'OCT. **a.** Angiographie. **b.** OCT. *Source : Massin P, Erginay A, Gaudric A. Rétinopathie diabétique.* Enclyc Méd Chir *(Elsevier, Paris). 2000.*

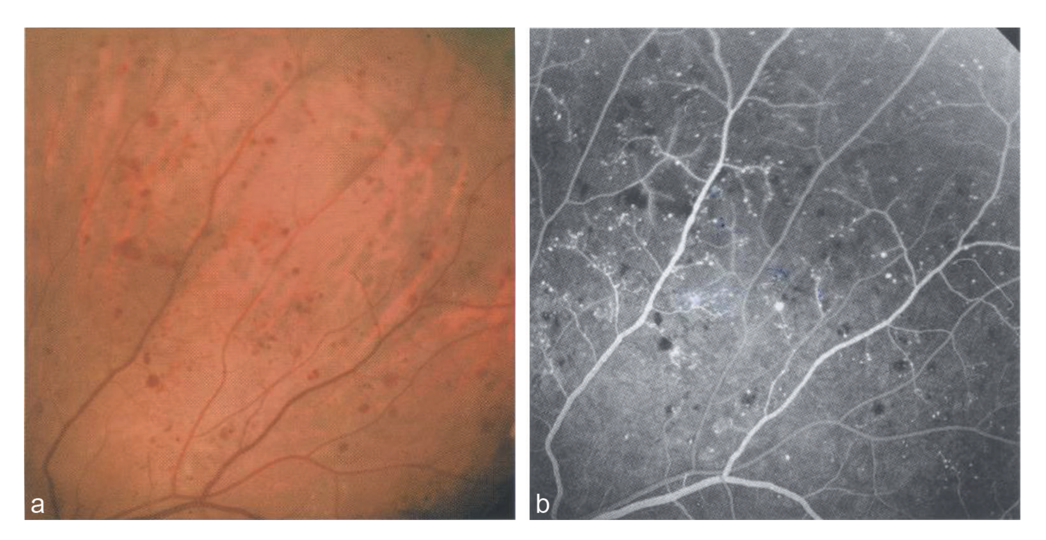


Figure 19.3 Rétinopathie préproliférante marquée par une ischémie rétinienne sévère. Les taches rouges sur le cliché anérythre correspondent à des hémorragies punctiformes et à des AMIR (qui sont de petits bourgeonnements des parois veinulaires, à ne pas confondre avec des micro-anévrysmes). Les AMIR apparaissent comme des points blancs appendus aux vaisseaux sur les clichés angiographiques et les hémorragies comme des points noirs. **a.** Cliché anérythre. **b.** Angiographie. *Source : Massin P, Erginay A, Gaudric A. Rétinopathie diabétique.* Enclyc Méd Chir *(Elsevier, Paris). 2000.*

de grande taille ou de siège prépapillaire et/ou associés à une hémorragie du vitré). Les stades inférieurs comme les rétinopathies prolifératives *incipiens* ou les rétinopathies non prolifératives sévères (préprolifératives) sont des indications moins évidentes laissées à l'appréciation de l'ophtalmologiste. La panphotocoagulation correspond à la destruction de la plus grande part de la rétine périphérique (entre l'arc des vaisseaux temporaux et l'équateur) par des impacts multiples : environ six à huit séances de 500 impacts, espacées de 15 à 30 jours. La rapidité dépend de l'urgence (très importante pour un glaucome néovasculaire), de la tolérance clinique et des risques d'œdème maculaire secondaire. Si cette lésion est déjà présente, on aura alors intérêt à traiter en premier l'œdème maculaire et à être très prudent dans la réalisation de la photocoagulation panrétinienne.

En cas d'opacification du vitré suite à des hémorragies itératives et/ou à l'occasion de décollements ou de déchirures de la rétine par traction, une vitrectomie peut être envisagée. Il s'agit de réaliser l'ablation chirurgicale du vitré opacifié et des brides fibrovasculaires, et en peropératoire une panphotocoagulation grâce au laser endo-oculaire. Les résultats sont d'autant meilleurs qu'il n'y a pas de décollement ou de déchirure de la rétine.

Prise en charge ophtalmologique de la maculothérapie

L'œdème maculaire peut aussi bénéficier de traitements par laser mais leur réalisation est beaucoup plus délicate et non dénuée de risque, du fait de la proximité de la macula.

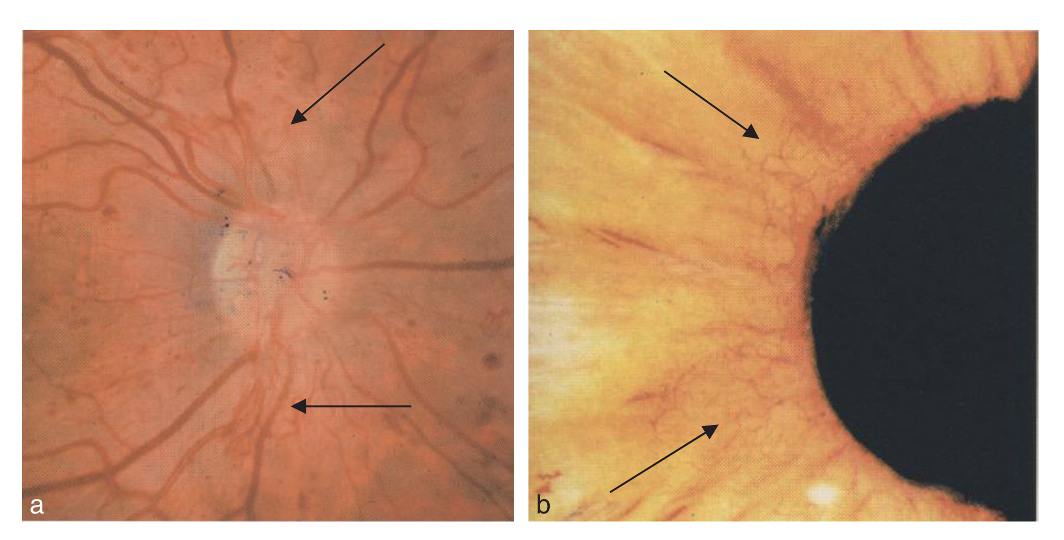


Figure 19.4 Rétinopathie proliférative : de localisation prépapillaire (a); de localisation irienne (rubéose irienne) associée au glaucome néovasculaire (b). Les flèches indiquent les néovaisseaux. *Source : Massin P, Erginay A, Gaudric A. Rétinopathie diabétique.* Enclyc Méd Chir *(Elsevier, Paris). 2000.*

En général, il est réalisé une photocoagulation en grille sur toute la surface de l'œdème. Des progrès récents ont inclus dans les ressources thérapeutiques l'injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone. Ces corticothérapies locales sont assez efficaces sur les œdèmes maculaires réfractaires mais leur effet est relativement transitoire. Des essais cliniques très prometteurs indiquent que les antagonistes du VEGF administrés localement par injections intravitréennes pourraient devenir le traitement de choix de cette complication. Comme cela est rappelé dans l'AMM du ranibizumab (Lucentis®), le traitement anti-VEGF par cette molécule est reconnu comme la seule ressource pour des œdèmes du pôle postérieur résistant aux traitements classiques et menaçant la vision. En revanche, l'ischémie maculaire reste de mauvais pronostic en l'absence de traitement efficace.

Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une complication redoutable car génératrice de handicaps, d'une mortalité cardiovasculaire accrue et d'un coût important pour le système assurantiel. Il suffit de rappeler les chiffres de 2005 pour la France : 36 % des patients traités par épuration rénale étaient diabétiques et 82 % d'entre eux souffraient de diabète de type 2.

Cette complication a une origine complexe. Certes, l'hyperglycémie chronique est l'élément essentiel. La néphropathie touche également les deux types de diabètes. Néanmoins, cette atteinte n'est pas aussi automatique que d'autres complications microvasculaires liées au diabète comme la rétinopathie. Le fait que seulement 30 % des patients exposés développent une insuffisance rénale suggère que d'autres facteurs interviennent. Ces facteurs peuvent tenir à une prédisposition génétique, à des comorbidités ou à des facteurs de l'environnement. Ainsi, dans le diabète de type 2, d'autres éléments comme l'HTA, l'obésité, la dyslipidémie, l'hyperuricémie pourraient accélérer la dégradation de la fonction rénale et rendre l'atteinte rénale moins pure. Le tabagisme aussi est néfaste. Mais cette hétérogénéité existe aussi dans le diabète de type 1 suggérant qu'il existe aussi plusieurs gènes de prédisposition ou au contraire de protection. Les études cas-témoins ou de cohorte appuyées sur un *screening* génétique tentent actuellement d'isoler les gènes en cause pour déterminer une signature associée à la prédisposition à la néphropathie. Le dépistage des sujets à très haut risque et la découverte de voies thérapeutiques nouvelles peuvent découler de ces études. Même si cette approche, à ce jour, n'a pas encore d'applications de routine, il faut rappeler que dès à présent le médecin n'est pas dépourvu de tout moyen préventif. C'est essentiellement par la rigueur de la surveillance de la micro-albuminurie et de la mise en route des traitements qu'elle impose, que l'on peut espérer dans un avenir proche un véritable recul de cette complication.

Définition et histoire naturelle

La néphropathie diabétique est de nature glomérulaire comme l'ont montré Kimmelstiel et Wilson dans leur description *princeps* de 1936. Il existe un épaississement des membranes basales et une expansion du mésenchyme d'origine matricio-cellulaire. Cette atteinte est le fait de dépôts de substances hyalines et d'une prolifération de cellules musculaires lisses. La lésion finale est une glomérulosclérose nodulaire. Elle entraîne une perte néphronique, conduisant progressivement à l'insuffisance rénale terminale. Les phénomènes de glycation protéique et d'hyperfiltration concourent au développement de ces lésions.

L'histoire naturelle de cette complication passe par plusieurs stades marqués essentiellement par des paramètres fonctionnels de signification clinique variable. Le diabète de type 1, prototype de formes pures de néphropathie diabétique, nous servira de modèle.

Un premier stade est représenté par une augmentation des débits de perfusion et de filtration glomérulaires. Elle s'installe très rapidement dès le diagnostic de la maladie et peut être nettement aggravée pendant les périodes de déséquilibre glycémique. La micro-albuminurie à ce moment reste dans l'intervalle physiologique. Des lésions mésenchymateuses ont pu être détectées à ce stade et sont susceptibles de rétrocéder avec un meilleur contrôle glycémique.

L'étape suivante est déjà considérée comme un stade de néphropathie *incipiens*. Alors que la créatininémie et/ou la filtration glomérulaire sont toujours normales, il existe une micro-albuminurie supraphysiologique (> 30 mg/24 h) permanente. Celle-ci est très prédictive, en l'absence de conduites adaptées, de l'évolution vers le stade suivant de protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h). Mais la mise en place de traitements néphroprotecteurs peut empêcher ou au pire freiner cette évolution.

Le stade suivant, marqué par une protéinurie détectable sur bandelette réactive (protéinurie > 500 mg/L ou albuminurie > 300 mg/L), correspond à une néphropathie avérée. À ce stade, la filtration glomérulaire va progressivement se dégrader. Sans aucune intervention thérapeutique, la perte de filtration glomérulaire est variable d'un individu à l'autre (de 0,1 à 2,4 mL/min/mois) et va conduire à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). On peut à ce stade ralentir cette évolution par une stratégie thérapeutique adaptée, au sein de laquelle la normalisation de la tension artérielle est primordiale. Cette histoire naturelle progressive avec des marqueurs fiables et des moyens d'intervention diversifiés et efficaces justifie que le médecin traitant mette en place une stratégie active de dépistage et d'intervention.

L'insuffisance rénale sévère signe la perte de fonction des organes d'épuration et nécessite une suppléance, épuration extrarénale ou greffe de rein.

Mise en place du dépistage de la néphropathie diabétique et de la prévention de l'insuffisance rénale terminale

La surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale est primordiale dans cette stratégie préventive. La généralisation des examens complémentaires nécessaires dans le bilan annuel et la standardisation des procédures médicales ont heureusement bouleversé l'histoire naturelle de cette complication. On commence à en voir les résultats puisque l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, autrefois croissante, a commencé à significativement diminuer depuis la fin des années 1990 aux États-Unis.

Cette stratégie est basée sur la mesure annuelle de deux paramètres, la créatininémie et la micro-albuminurie. On peut encore progresser en France dans cette surveillance puisque les données de l'étude ENTRED 2007–2010 montrent qu'un dosage de micro-albuminurie n'a été réalisé que dans 28 % des cas dans l'année écoulée (44 % dans les 2 ans). La mesure de la créatininémie, moyen plus tardif d'évaluation de la fonction rénale, était, elle, réalisée annuellement chez 83 % des patients.

La micro-albuminurie peut être réalisée au mieux sur un recueil des urines sur 24 heures. Elle peut aussi être effectuée sur un échantillon d'urines prélevé au réveil pour limiter les variations liées à l'activité physique. Les valeurs de définition de la micro-albuminurie sont respectivement pour ces deux méthodes 30 mg/24 heures et 20 mg/L (encadré 19.2). Il est aussi possible d'exprimer la micro-albuminurie par un ratio « albumine/créatinine ». En cas de positivité, l'examen doit être renouvelé. Si le deuxième examen s'avère cette fois négatif, un troisième prélèvement est nécessaire. En effet, on considère qu'il faut au moins deux prélèvements anormaux sur trois pour affirmer l'existence d'une micro-albuminurie permanente.

Encadré 19.2 Le dépistage de la micro-albuminurie en pratique

Cet examen doit être réalisé annuellement. On peut utiliser le recueil d'urine des 24 heures, un échantillon des urines du lever, ou la mesure du rapport albumine/créatinine sur échantillon d'urines. Ce dernier paramètre peut être obtenu par une méthode de dosage délocalisée. On évitera de mesurer la micro-albuminurie en période de déséquilibre majeur, en cas d'infection urinaire ou de règles. La présence d'une micro-albuminurie supraphysiologique doit être confirmée par la positivé d'un deuxième échantillon.

Les valeurs seuils de la micro-albuminurie dépendent de la méthode utilisée pour le recueil des urines :

Urines de 24 heures	Débit urinaire nocturne	Échantillon matinal	Échantillon : Albumine/créatinine (mg/mg)
> 30 mg/24 heures	> 20 mg/min	> 20 mg/L	> 2,5

En cas de néphropathie avérée macro-albuminurique, le dosage de la protéinurie remplacera celui de la micro-albuminurie et la mesure de la créatininémie sera plus fréquente (trimestrielle ou semestrielle).

L'attitude de prévention de la néphropathie diabétique diffère en fonction du stade où l'on se trouve :

- **période normo-albuminurique (prévention primaire) :** on maintiendra l'équilibre glycémique dans les normes recommandées. Toute HTA devra être contrôlée ;
- **période micro-albuminurique (prévention secondaire) :** même en l'absence d'une hypertension artérielle, la constatation d'une micro-albuminurie supraphysiologique permanente impose de mettre en place un traitement par des agents néphroprotecteurs agissant sur le système rénine–angiotensine (IEC ou sartans). Le contrôle glycémique devra être maintenu et toute HTA traitée. La restriction protéique à ce stade n'a pas démontré de protection évidente ;
- **période de macro-albuminurie (prévention tertiaire) :** les traitements par IEC ou sartan sont maintenus, voire associés au besoin à d'autres hypotenseurs (diurétiques, inhibiteurs calciques). Un régime appauvri en sel (< 6 g/jour) peut être nécessaire, en particulier si la natriurèse est élevée. On conseille aussi de réduire l'apport alimentaire en protéines notamment animales à 0,8 g/kg de poids idéal/jour. L'existence d'une hyperuricémie ou d'une anémie nécessitera les traitements appropriés. Enfin, on se méfiera de tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques (AINS en particulier) et des examens d'imagerie comportant l'injection de produits de contraste iodés. On en discutera les indications et des mesures de précaution (alcalinisation et hydratation) seront systématiquement mises en place.

Dans tous les cas, il est aussi conseillé d'agir contre des facteurs de risque moins directs comme le tabagisme ou les dyslipidémies.

L'apparition d'une néphropathie avérée, macro-albuminurique et/ou hypercréatininémique, rend souhaitable le recours aux spécialistes. L'avis du diabétologue permettra d'organiser le bilan des autres complications et d'orienter la thérapeutique antidiabétique à laquelle la néphropathie apporte de nouvelles contraintes dans les choix et les posologies. Le recours au néphrologue est aussi requis pour une prise en charge optimale de cette période pour contenir au mieux le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale.

Prise en charge du diabétique en insuffisance terminale

Deux options s'offrent au thérapeute pour suppléer la fonction rénale déficiente, la dialyse et la transplantation. On l'a vu précédemment, un bon tiers des dialysés français sont diabétiques. Il n'en demeure pas moins que ces patients sont en général multicompliqués à ce stade et que leur espérance de vie est moins bonne que celle des insuffisants rénaux indemnes de diabète. La décision de l'inscription en liste de transplantation rénale est essentiellement du ressort des néphrologues mais doit néanmoins être discutée avec le diabétologue et le médecin référent.

Dans le diabète de type 1, il peut paraître intéressant de pratiquer une double greffe d'organe, rein et pancréas, si l'état clinique du patient le permet. Cette décision est, elle aussi, collégiale. Les résultats en termes de survie du malade et du greffon sont très satisfaisants. En outre, la greffe de pancréas ne pénalise en aucun cas la survie du greffon rénal. La simultanéité de greffes d'organes provenant d'un même donneur apporte aussi l'avantage que le rein dont le rejet est facile à identifier, peut jouer le rôle de signal pour celui du pancréas beaucoup moins parlant. Une tendance actuelle privilégie ce que l'on appelle la « double greffe préemptive », c'est-à-dire la réalisation de cette double transplantation sans attendre le stade où la dialyse est devenue nécessaire. Les résultats sont améliorés et cette conduite est nettement plus confortable pour le patient. La transplantation d'îlots de Langerhans est une option moins bien établie. Elle est coûteuse en termes de donneurs puisqu'il faut en général deux injections d'îlots pour une pleine efficacité. L'insulino-indépendance obtenue dans environ trois quarts des cas à 1 an est progressivement perdue et à 5 ans près de 90 % des patients ont dû reprendre l'insuline. Cette méthode reste encore aujourd'hui expérimentale et sera éventuellement proposée plutôt dans les cas d'instabilité du diabète chez des sujets déjà porteurs d'un greffon rénal fonctionnel ou quand la double greffe d'organe est impossible.

Conséquences de l'insuffisance rénale sur le traitement du diabète

La présence d'une néphropathie diabétique avérée modifie les conduites diététiques et thérapeutiques diabétologiques. Le régime alimentaire devra s'adapter aux contraintes de la restriction protidique quand celle-ci s'avère nécessaire. En cas d'insuffisance rénale terminale, les régimes amaigrissants ne devront être envisagés qu'avec la plus extrême prudence car ces patients sont très sensibles à la dénutrition, source de sur-morbidité ou de surmortalité.

Pour ce qui est des médicaments antidiabétiques, la pharmacopée se réduit singulièrement en cas de néphropathie. Pour les biguanides, le seuil d'interruption est officiellement représenté par une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min sous couvert d'une diminution des doses. Le risque potentiel est celui d'une acidose lactique. Pour les sulfamides, on préférera des molécules à action courte et à puissance modérée. Seul le glipizide est autorisé si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. Au-delà d'une clairance de 30 mL/min, cette classe thérapeutique ne peut plus être utilisée. Le risque des sulfamides est représenté par des malaises hypoglycémiques sévères et itératifs. Les glinides (repaglinide) peuvent être prescrits à des sujets en insuffisance rénale avec précaution. Les inhibiteurs des α-glucosidases digestives sont autorisés tant que la clairance de la créatinine est au-dessus de 25 mL/min. Pour les médicaments à effet incrétine, il faut distinguer les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de DPP-4. Pour les analogues du GLP-1, la limite d'utilisation est représentée par une clairance de la créatinine de 60 mL/min, essentiellement par absence de données pour des valeurs inférieures. En revanche, ces informations sont depuis peu disponibles pour certains inhibiteurs de DPP-4. Il est possible selon les molécules de les utiliser au cours de l'insuffisance rénale, soit à dose réduite (saxagliptine), soit sans changement de posologie (linagliptine).

On comprendra de ce qui précède que l'insulinothérapie reste un recours relativement sûr en cas d'insuffisance rénale quand les thérapeutiques orales deviennent interdites ou inefficaces. Elle a beaucoup de mérites : efficacité constante et prolongée, maniabilité, effet anabolisant… La meilleure stratégie thérapeutique est représentée par le schéma « basal–bolus » en utilisant des analogues rapides et lents de l'insuline.

Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est une complication que l'on classe au sein des micro-angiopathies même si les mécanismes ne sont pas exclusivement microvasculaires. Sa fréquence est sous-évaluée, car elle reste souvent asymptomatique avant qu'une complication secondaire ne survienne. On considère qu'environ 50 % des diabétiques, type 1 comme type 2, en sont atteints. Cette évolution à bas bruit impose du médecin généraliste qu'il en assure le dépistage systématique. En effet, les conséquences de la neuropathie ne sont pas anodines. Elle est une grande pourvoyeuse d'amputation par le biais des maux perforants plantaires ou du pied cubique de Charcot. Elle génère de multiples handicaps liés aux divers modes d'expression de la neuropathie végétative. Elle augmente le risque de mortalité prématurée.

Le meilleur traitement étiologique reste le contrôle glycémique. En effet, les traitements à notre disposition agissent essentiellement sur la douleur. Mais, il faut d'emblée insister sur le fait que la constatation d'une neuropathie diabétique même asymptomatique impose de mettre en place une éducation du patient et des soins podologiques pour prévenir au maximum les risques de troubles trophiques des extrémités. En revanche, les formes graves ou atypiques de neuropathie diabétique relèvent du spécialiste neurologue.

Spécificités de la neuropathie diabétique

Il s'agit d'une atteinte mixte de l'axone et des gaines de myéline. Elle a tendance à toucher en priorité les fibres nerveuses les plus longues, ce qui explique que les membres inférieurs soient intéressés au premier chef. Il faut aussi rappeler qu'il existe plusieurs types de neurones : les petites fibres amyéliniques et les grosses fibres myélinisées. Le praticien doit savoir que les manifestations et les moyens d'exploration cliniques de ces deux types de fibres sont très différents. Les mécanismes en cause dans cette complication semblent très divers. Certains sont directement reliés aux anomalies métaboliques associées à l'hyperglycémie. D'autres sont liés à une altération de la microcirculation de l'endonerve ce qui pourrait éventuellement conduire à des formes plus focales. Enfin, on a décrit des formes très inflammatoires responsables de phénotypes multifocaux. Cette hétérogénéité des fibres et des mécanismes pathogéniques explique la grande diversité de l'expression clinique et les difficultés de trouver un traitement étiologique efficace.

Les grandes formes de neuropathies diabétiques

Nous suivrons dans cette description la classification employée par G. Saïd (2009) dans sa revue. Elle distingue les polynévrites diabétiques périphériques « longueur-dépendant », les polynévrites focales ou mononévrites diabétiques, les formes plurifocales et enfin la neuropathie autonome ou végétative qui peut être associée aux précédentes.

Polyneuropathie sensitivo-motrice « longueur-dépendant »

C'est la forme la plus fréquente de neuropathie diabétique. Il existe en général une atteinte sensitive prédominante, secondaire à la souffrance des petites fibres. L'évolution ascendante, commençant au niveau des extrémités des membres inférieurs traduit bien l'atteinte longueur-dépendante, puisque les fibres les plus longues sont les premières touchées. Les membres supérieurs, voire le tronc, ne sont affectés que dans les formes les plus évoluées.

L'atteinte des petites fibres est la plus fréquente. Elle se traduit par une perte spécifique des sensations thermiques et douloureuses. Cette forme peut être symptomatique s'exprimant soit par des paresthésies, soit par la constatation *a posteriori* de brûlures ou de blessures négligées car non ressenties. L'atteinte de ces petites fibres peut être aussi totalement asymptomatique, détectée à l'examen clinique par l'évaluation du seuil de perception thermique et/ou de la perception douloureuse à la piqûre. Il s'y associe souvent une neuropathie végétative.

L'atteinte des grosses fibres est responsable de la perte de la sensibilité vibratoire, du sens de la position des orteils, de la sensibilité tactile et de la disparition des réflexes ostéotendineux. Il existe des formes douloureuses avec des paresthésies, des sensations de brûlures, une hyperesthésie cutanée et musculaire. Ces manifestations douloureuses surviennent surtout la nuit et peuvent être insomniantes. Il peut aussi exister des formes paralysantes avec faiblesse de la dorsiflexion du pied et steppage.

On se rappellera enfin que cette neuropathie expose les patients atteints à des complications aussi graves que les maux perforants plantaires et le pied cubique de Charcot. Ces lésions étant en grande partie prévenues par une stratégie éducative des patients, ce serait une faute grave de ne pas l'organiser dès la constatation des premiers signes de la neuropathie.

Neuropathies focales et multifocales

Elles sont beaucoup plus rares que les précédentes au point que les neurologues considèrent que l'étiologie diabétique ne peut être établie qu'après exclusion des autres origines possibles. Ces formes touchent plus volontiers des patients plus âgés, au-delà de 40 ans. Le sexe masculin serait aussi plus exposé.

La neuropathie proximale motrice dite aussi « cruralgie » entraîne des douleurs de la cuisse, une impotence fonctionnelle de la racine du membre pouvant rendre la station debout difficile, une amyotrophie quadricipitale et une anesthésie de la face antérieure de cuisse. Elle peut être uni- ou bilatérale. Elle est souvent associée à une perte de poids. L'évolution se fait en général vers la résolution spontanée des douleurs mais au prix parfois de séquelles motrices. Le diagnostic différentiel concerne les polyradiculonévrites et un avis neurologique est absolument nécessaire. Une IRM éliminera toute compression. L'examen du LCR montre souvent une albuminorachie. Dans certaines formes de polyradiculonévrites chroniques évoluant par poussées, des thérapeutiques à visée immunologique sont parfois nécessaires.

D'autres nerfs peuvent être aussi touchés au niveau du membre supérieur (cubital, médian, atteinte scapulaire…), du tronc (nerfs intercostaux ou abdominaux, ces derniers avec la paralysie du vaste externe donnant un aspect de pseudo-éventration). Enfin, les paires crâniennes peuvent être aussi impliquées. Il s'agit principalement des nerfs oculomoteurs (III et VI). Ces atteintes sont souvent précédées de douleurs rétro-orbitaires. L'atteinte du VII est difficile à rattacher au diabète du fait de la grande fréquence de la paralysie faciale *a frigore* dans la population générale. L'évolution se fait progressivement vers une récupération plus ou moins totale. La récidive est possible. Là encore, le recours à un spécialiste paraît souhaitable.

Autres neuropathies

Le diabète peut occulter une autre cause sous-jacente de neuropathie comme l'alcoolisme, la dénutrition, les radiculonévrites, les médicaments neurotoxiques, les syndromes paranéoplasiques, le POEMS syndrome… Il est ainsi souhaitable devant toute neuropathie symptomatique ou atypique de recueillir un avis spécialisé au moins au début de la prise en charge.

Il semble enfin que le diabète puisse favoriser les atteintes nerveuses par compression des nerfs : syndrome du canal carpien, atteinte du nerf sciatique poplité externe…

Neuropathie végétative ou dysautonomie diabétique

L'atteinte du système végétatif est fréquente dans le diabète. Il s'agit d'une complication grave car elle peut retentir sur la qualité de vie (hypotension orthostatique, diarrhée), sur l'image de soi (troubles sexuels), sur l'équilibre glycémique

(gastroparésie, défaillance des systèmes contra-insuliniques) et même sur l'espérance de vie. Elle touche de multiples organes ou fonctions.

Système cardiovasculaire

L'hypotension orthostatique se traduit par une chute de la tension systolique supérieure à 30 mmHg lors du passage du décubitus à l'orthostatisme sans accélération concomitante du pouls. Elle est responsable de malaises désagréables, voire de chutes ou de syncopes. Elle peut conduire à une limitation très importante des déplacements. Outre le lever, la période post-prandiale peut en favoriser les manifestations, compte tenu de l'afflux sanguin dans le territoire splanchnique. Certains traitements comme les diurétiques ou les hypotenseurs centraux peuvent aussi favoriser l'hypotension orthostatique.

Une accélération permanente du pouls au repos est aussi une manifestation de dysautonomie cardiaque. Il est possible d'étudier cette dénervation cardiaque par de nombreux tests basés sur une analyse spectrale de l'ECG ou sur des tests de provocation (Valsalva, variation de l'espace RR avec les mouvements respiratoires…). Ces explorations qui ne sont pas sans intérêt pronostique, demeurent du domaine des spécialistes.

Le caractère indolore des infarctus du myocarde est attribué à la neuropathie autonome cardiaque. Enfin, on décrit aussi des œdèmes dits neurogènes des membres inférieurs liés à une atteinte sympathique conduisant à une ouverture des shunts artérioveineux et à une augmentation de la perméabilité capillaire.

On attribue la diminution d'espérance de vie observée chez les patients atteints de neuropathie autonome cardiaque à un risque accru de mort subite par troubles du rythme cardiaque, par la méconnaissance d'une possible ischémie myocardique silencieuse ou par des anomalies spécifiques encore mal connues.

Troubles mictionnels

Une neuropathie vésicale peut survenir au cours du diabète. Elle se manifeste par des troubles mictionnels et le risque de reflux vésico-urétéral propice aux infections ascendantes et à un retentissement rénal. Schématiquement, on oppose des vessies hypo-actives (avec des mictions espacées, une mauvaise perception de la réplétion vésicale, une dysurie nécessitant la contraction des muscles abdominaux, un résidu post-mictionnel important) aux vessies hyperactives (avec des mictions fréquentes et impérieuses, et une possible incontinence). La caractérisation du trouble par une exploration urodynamique spécialisée est nécessaire pour offrir au patient le meilleur traitement possible.

Troubles digestifs

La gastroparésie diabétique correspond à un retard à l'élimination du bol alimentaire de l'estomac. Elle se traduit par des sensations de pesanteurs ou de gonflements épigastriques post-prandiaux, par des nausées ou des vomissements (comportant parfois des aliments consommés la veille). Elle peut aussi être responsable plus subrepticement d'hypoglycémies post-prandiales précoces ou d'une instabilité glycémique marquée chez les patients traités par insulino-sécrétagogues ou insuline. Le diagnostic repose soit sur les données de la fibroscopie gastrique, soit sur des explorations spécifiques (scintigraphie gastrique avec un repas test marqué). La gastroparésie diabétique peut enfin se compliquer de phytobézoards qui seront détectés par fibroscopie, et plus rarement par des crises aiguës avec intolérance alimentaire absolue, vomissements incoercibles, douleurs et hémorragies secondaires à un syndrome de Mallory-Weiss.

Cette dysautonomie digestive peut aussi se localiser au niveau de l'intestin avec une constipation, une diarrhée ou une alternance des deux. La diarrhée est la plus gênante. Il s'agit d'une diarrhée motrice survenant surtout en période post-prandiale ou la nuit. La diarrhée hydrique est impérieuse avec parfois de réelles incontinences. Elle évolue souvent par poussées entrecoupées de périodes de transit normal ou de constipation. Elle peut être très gênante confinant le patient à son domicile. Elle répond plus ou moins bien aux médicaments symptomatiques.

Le praticien éliminera cependant les autres causes de diarrhée pouvant survenir chez le diabétique avant de conclure à ce diagnostic : les diarrhées induites par les biguanides chez les diabétiques de type 2, la maladie cœliaque chez le diabétique de type 1, la stéatorrhée chez le sujet suspect de pancréatopathie ou en présentant une.

Autres manifestations de la dysautonomie diabétique

La neuropathie autonome peut aussi induire des troubles sudoraux. Ceux-ci sont différents selon la localisation. Au niveau des membres inférieurs, il s'agit surtout d'une sécheresse de la peau qui peut participer à une kératinisation accélérée et à des fissurations à l'origine de troubles trophiques des extrémités (talons et points d'appui surtout). En revanche, la partie supérieure du corps peut être le siège de crises sudorales paroxystiques et intenses, détrempant les vêtements. La survenue en est le plus souvent nocturne. Il faut connaître cette éventualité car ces crises sont parfois mises à tort sur le compte de malaises hypoglycémiques qui favorisent aussi la sudation. La mesure de la glycémie capillaire rétablira le diagnostic. On décrit aussi des anomalies de la motilité pupillaire en général asymptomatique se traduisant par un signe d'Argyll-Robertson.

Les troubles sexuels sont à rattacher à la dysautonomie au moins pour partie (voir chapitre 21).

Une sensibilité à l'hypoglycémie sévère a pu être rattachée à la dysautonomie. Une altération conjointe des manifestations adrénergiques de l'hypoglycémie et de la réponse contra-insulinique ferait que le sujet non seulement ressent moins bien les signaux cliniques de l'hypoglycémie mais est aussi incapable de mettre en place les régulations physiologiques adaptées. En fait, il semble que ces états soient plutôt secondaires à la répétition des hypoglycémies conduisant à une désensibilisation de la cellule cérébrale à l'hypoglycémie.

Examens diagnostiques de la neuropathie diabétique

Le diagnostic de cette complication est essentiellement clinique. Les examens complémentaires sont du domaine du spécialiste en neurologie. Au moins une fois par an, il convient de pratiquer un dépistage de la neuropathie diabétique. L'interrogatoire recherchera des paresthésies, des douleurs (brûlures ou crampes), une diminution de la force musculaire.

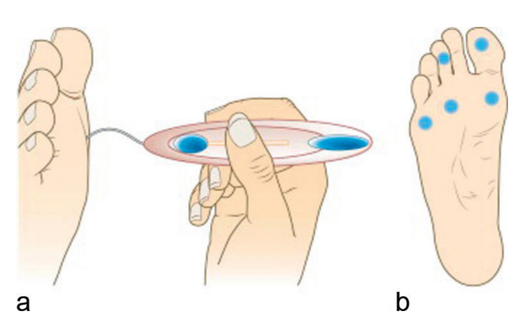


Figure 19.5 Examen de la sensibilité au niveau de la plante du pied avec un microfilament. *Source : J Bevan, Macleod's Clinical Examination, Elsevier, 2013.*

L'examen neurologique comportera une évaluation de la force musculaire et des réflexes ostéotendineux et s'appliquera surtout à rechercher des troubles sensitifs. L'examen recommandé est l'analyse de la sensibilité tactile profonde au microfilament 10 g (figure 19.5). L'épaisseur du filament conditionnant le degré de torsion à la pression permet de standardiser la pression d'application. Cet examen est un excellent outil validé pour l'évaluation du risque de mal perforant plantaire. Il sera appliqué au niveau des zones plantaires exposées à des pressions excessives : la pulpe du gros orteil et les têtes des premiers et cinquièmes métatarsiens. Cet examen permettra de préciser le grade du risque de troubles trophiques afin de mettre en place des mesures préventives. Mais il faut savoir que ce mode d'exploration, comme la sensibilité tactile superficielle à la mèche de coton ou la sensibilité vibratoire au diapason 128 Hz, explore principalement les grosses fibres. Les petites fibres seront mieux évaluées par l'étude de la sensibilité douloureuse à la piqûre avec une épingle à nourrice, ou celle de la sensibilité thermique lors de l'épreuve des deux tubes à essai de températures différentes. La prise de pouls, la recherche d'une hypotension orthostatique, l'examen de la qualité des téguments au niveau des membres inférieurs compléteront cet examen.

Les examens complémentaires, comme l'électroneuromyographie ou les méthodes d'exploration et de quantification de la neuropathie végétative, relèvent du domaine du spécialiste qui en connaît les indications et l'interprétation. L'électromyogramme néanmoins peut confirmer un diagnostic de syndrome de canal carpien avant de décider de son traitement chirurgical. Dans les autres cas, il permettra de documenter une neuropathie diabétique atypique et sera plutôt prescrit par le neurologue. Le dépistage de la neuropathie autonome cardiaque par des examens complémentaires a été proposé par la HAS pour les diabétiques de type 1 ayant plus de 5 ans d'évolution et chez tous les diabétiques de type 2. Le test le plus simple est l'étude des variations de l'espace RR au cours de la respiration profonde qui pourra être réalisée facilement lors de l'ECG annuel par le diabétologue ou le cardiologue. L'indication des autres épreuves de dépistage ou de quantification de la neuropathie végétative est du domaine du spécialiste. La biopsie nerveuse enfin est un acte invasif qui est réservé à la neurologie hospitalière.

Traitements des diverses formes de neuropathies diabétiques

Il n'existe pas de véritable traitement étiologique de la neuropathie diabétique hormis le bon contrôle du diabète qui a une efficacité non seulement préventive mais aussi un relatif effet curatif. Il faut noter que le niveau glycémique module les seuils de perception douloureuse et que la normalisation de la glycémie a un certain effet antalgique. La vitamine B1 très utilisée dans le passé n'a pas montré d'effet significatif.

En revanche, dans les formes focales ou multifocales, les aspects inflammatoires peuvent nécessiter des traitements à visée immunologique comme les corticoïdes et les veinoglobulines. Malheureusement, dans la plupart des cas, le traitement de la neuropathie diabétique reste essentiellement symptomatique.

Traitements symptomatiques de la douleur neuropathique

Nous disposons d'une pharmacopée assez étendue pour soulager les patients qui souffrent de leur neuropathie diabétique. Les diverses classes thérapeutiques sont les suivantes :

- les antidépresseurs tricycliques ont un effet antalgique indépendant de leur action sur l'humeur. La dose efficace doit être recherchée progressivement pour limiter les possibles effets secondaires ;
- parmi les médicaments anti-épileptiques, trois molécules peuvent être utilisées dans la neuropathie : la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline. La dernière est la plus prescrite. Elle est en général efficace pour des doses moyennes de 300 mg/j ;
- certains antidépresseurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline, sont aussi de bons antalgiques dans la neuropathie diabétique. La duloxétine est utilisée à la dose de 60 mg/j. On peut parfois utiliser en dernier ressort la venlafaxine mais, les posologies nécessaires étant souvent élevées, la tolérance peut être médiocre.

En pratique, on commencera toujours par une monothérapie choisie dans la triade duloxétine, gabapentine et prégabaline qui ont des efficacités assez similaires. La dose est progressivement augmentée pour être parfaitement efficace. En cas d'échec, on pourra au choix associer un autre médicament ou en changer. L'avis d'un spécialiste (neurologue ou spécialiste de la douleur) peut être utile quand le traitement peine à soulager le malade.

Traitements symptomatiques de la neuropathie végétative

Chaque manifestation a ses propres traitements. L'hypotension orthostatique relève principalement de la prescription de bas de contention, l'éradication de médicaments qui la favorise (diurétiques, α-bloquants) et d'une éducation des patients à un lever progressif pour en limiter les effets. En cas d'échec de ces mesures simples, des traitements médicamenteux peuvent être envisagés. La dihydroergotamine (DHE) ou la somatostatine ont pu être proposées. Le meilleur traitement est représenté par la prescription de minéralo-corticoïdes (9-alpha-fluoro-cortisone : 50 à 200 μg/j) mais on se méfiera d'une élévation de la tension, en particulier chez l'hypertendu.

La diarrhée diabétique peut réagir aux médicaments symptomatiques habituels (lopéramide ou diphénoxylate). Les antiseptiques intestinaux sont en général sans effet.

Dans les formes résistantes, des traitements d'exception (clonidine, diphénylhydantoïne ou somatostatine) ont pu améliorer certaines situations. Leur indication respective sera discutée avec un spécialiste.

La gastroparésie nécessite en première intention des mesures diététiques : fragmentation des prises alimentaires, nourriture moins riche en fibres et en graisses. Des prokinétiques peuvent être utilisés. Les agonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (métoclopramide et dompéridone) sont les plus utilisés même si leur efficacité est relative et le risque d'effets secondaires non nul. L'érythromycine est un prokinétique assez puissant. Elle est surtout utilisée, administrée par voie veineuse, dans les phases aiguës de la gastroparésie. Son usage chronique *per os* n'est pas toujours bien supporté. Si ces traitements sont inefficaces sur les nausées et les vomissements, il convient de confier le patient au spécialiste qui envisagera s'il le juge utile une éventuelle neuromodulation gastrique par sonde implantée.

La neurovessie de type hypo-active relève essentiellement des parasympathicomimétiques : béthanéchol, α-bloquant, inhibiteur de la cholinestérase. Au contraire, une vessie hyperactive sera favorablement influencée par un traitement parasympathicolytique (oxybutinine).

Neuropathie diabétique : un signal à prendre en compte pour la prise en charge du patient

Il faut enfin que le praticien considère que la présence d'une neuropathie diabétique constitue un signal fort que le patient atteint est dans une situation de risque de morbi-mortalité très élevé. Le bilan des autres complications ne devra pas être négligé ou retardé et en particulier la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse. Enfin, la neuropathie est un facteur de risque important de troubles trophiques des extrémités. Leur prévention devient une absolue nécessité. Elle passe par une solide éducation des patients et par le recours systématique à des soins de podologie.

Complications macrovasculaires du diabète

Complications cardiovasculaires : relation avec le contrôle glycémique et d'autres facteurs

Il est utile de différencier micro- et macro-angiopathie car les mécanismes impliqués comme les facteurs favorisants sont différents. Le diabète est considéré comme un puissant facteur de risque de pathologie cardiovasculaire. La méta-analyse du consortium de recherche *Emerging Risk Factors Collaboration* (2011) portant sur 698 782 adultes inclus dans 102 études prospectives a montré que le diabète, tous autres facteurs de risque normalisés par ailleurs, élève singulièrement le risque de ces complications qui d'ailleurs apparaissent en très bonne place dans le palmarès des morbi-mortalités, juste après la néphropathie et le risque infectieux (tableau 19.1).

Le diabète dans cette étude élève d'autant plus le risque qu'il s'agit d'individus de sexe féminin, que ceux-ci sont plus jeunes ou moins gros et qu'ils ne fument pas, suggérant qu'il s'agit bien d'un facteur de risque primitif. Il a d'ailleurs été suggéré que le risque d'infarctus pour un diabétique qui ne se sait pas coronarien est égal à celui d'un sujet non diabétique qui a déjà fait cette complication. En fait, les mécanismes impliqués dans ce sur-risque associé au diabète sont probablement complexes faisant intervenir notamment l'équilibre glycémique, le niveau de tension artérielle et les paramètres lipidiques. Nous les envisagerons successivement pour conclure par la nécessité d'une approche multifactorielle simultanée.

Qualité du contrôle glycémique et macro-angiopathie

L'étude *princeps* UKPDS (UKPDS 33 et 34) n'avait pas pu démontrer formellement un effet bénéfique d'un traitement intensifié du diabète de type 2 sur le risque d'infarctus du

Tableau 19.1 **Comparaison des divers rapports de risques conférés par le diabète par rapport au groupe contrôle dans l'étude du consortium de recherche *Emerging Risk Factors Collaboration*.**

Classement	Complication	Rapport des risques *(odds ratio)*	Intervalle de confiance
1	Néphropathie	3,02	2,39–3,82
2	Infection	2,39	1,95–2,93
3	*Mort de cause cardiovasculaire*	*2,32*	*2,11–2,56*
4	*Mort d'origine coronarienne*	*2,31*	*2,05–2,60*
5	Hépatopathie	2,28	1,90–2,74
6	*Accident vasculaire cérébral ischémique*	*2,27*	*1,95–2,65*
7	*Coronaropathie*	*2,00*	*1,83–2,19*
8	*Troubles cognitifs et mentaux*	*1,64*	*1,45–1,92*
9	*Accident vasculaire cérébral hémorragique*	*1,56*	*1,19–1,61*
10	Mort par cancer	1,25	1,19–1,31

Source : Adopté de Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med *2011 ; 364 : 829–41.*
Les complications figurés en italique sont des manifestations de la macroangiopathie.

myocarde (la valeur de $p = 0,052$ restait légèrement supérieure au seuil de significativité statistique). Ce n'est que sur le suivi post-étude que les sujets du groupe au traitement intensifié se distinguaient par un risque diminué. Trois grandes études interventionnelles ont cherché à démontrer un effet bénéfique de la réalisation d'objectifs beaucoup plus exigeants (HbA1c < 6,5 %) sur les complications macrovasculaires. L'étude américaine ACCORD (2008) se caractérisait par un protocole assez brutal conduisant à une inflation rapide des posologies et un empilement thérapeutique. Elle fut interrompue prématurément du fait d'une surmortalité dans le groupe « traitement intensifié ». L'étude internationale ADVANCE (2008), beaucoup plus progressive dans ses ajustements thérapeutiques, atteignait l'objectif d'une HbA1c de 6,5 % dans le groupe intensifié après une année. Alors que les complications microvasculaires, dont la néphropathie, étaient réduites dans ce groupe, aucun bénéfice sur les complications cardiovasculaires ne fut observé. Des résultats négatifs furent aussi constatés dans la troisième étude VADT (2009). Ainsi des exigences de contrôle optimal du diabète de type 2 semblaient sans effet, voire dangereuses, sur le cours de la macro-angiopathie diabétique. Les études *post hoc* devaient éclairer les mécanismes en cause et permettre de tirer des conclusions pratiques solides. La surmortalité observée dans le groupe intensifié de l'étude ACCORD était associée aux patients les plus résistants au traitement et qui maintenaient une HbA1c élevée. On peut en déduire que l'empilement thérapeutique et les fortes posologies ont pu avoir un rôle délétère. Par exemple, l'association glitazone et insuline à forte dose peut avoir entraîné une prise de poids et/ou des complications d'insuffisance cardiaque. Le rôle des hypoglycémies favorisées par les associations médicamenteuses et nettement plus fréquentes dans le groupe intensifié, a pu être relativement innocenté. L'étude VADT a aussi montré un effet contrasté de l'équilibration glycémique en fonction de l'état du patient. Elle était favorable chez les patients avec la plus courte durée d'évolution ou présentant le score calcique coronarien le plus faible. Elle était délétère pour des durées de plus de 15 ans ou pour les scores calciques les plus élevés.

On peut déduire de ces importantes études interventionnelles qui ont fait couler beaucoup d'encre des principes simples :

- l'intensification du traitement hypoglycémiant (objectif d'HbA1c 6–6,5 %) n'est envisageable que chez des patients présentant une courte durée d'évolution et qui sont indemnes de complication. Pour les autres, un objectif d'HbA1c autour de 7,5 % est parfaitement raisonnable. Les stratégies thérapeutiques doivent être mesurées évitant des associations ou des posologies excessives des divers médicaments hypoglycémiants ;
- la prise de poids, les effets secondaires des médicaments et les hypoglycémies sont aussi des paramètres dont il faut tenir compte ;
- on doit considérer ainsi que les objectifs thérapeutiques en matière d'équilibre glycémique doivent être personnalisés.

Pour le diabète de type 1, l'effet de l'intensification glycémique sur les pathologies cardiovasculaires a été aussi démontré au cours de la deuxième phase, celle du suivi, dans l'étude DCCT-EDIC (2005). Ainsi, l'objectif d'une HbA1c autour de 7 % sans malaise hypoglycémique sévère reste la règle dans cette affection. Il n'empêche que les leçons issues du diabète de type 2 imposent une égale prudence pour les patients diabétiques de type 1 vieillis ou compliqués.

Qualité du contrôle tensionnel et macro-angiopathie

Les deux études interventionnelles précédentes ADVANCE (2007) et ACCORD (2010) comprenaient des bras avec intensification du traitement hypotenseur. Dans l'étude ADVANCE, le groupe soumis à un traitement systématique à dose fixe d'une association IEC–diurétique atteignait un objectif tensionnel moyen de 135/75 mmHg (−5,6 mmHg de systolique et −2,2 mmHg de diastolique par rapport au groupe contrôle). Le risque relatif d'événement coronarien était significativement réduit de 14 % et celui de mortalité cardiovasculaire de 18 %. Le but de l'étude ACCORD était de voir si un chiffre de TA systolique inférieur à 120 mmHg était plus efficace que l'objectif traditionnel (< 140 mmHg) chez les diabétiques de type 2. Les objectifs ont été remplis avec une TA moyenne de 119/64,4 mmHg dans le groupe intensif et de 133,5/70,5 mmHg dans le groupe contrôle. Aucun gain n'était obtenu pour le critère primaire (un score cardiovasculaire composite), pour l'incidence des infarctus du myocarde ou pour la mortalité cardiovasculaire. Seuls les accidents vasculaires ischémiques et hémorragiques étaient favorablement influencés. En outre, des complications iatrogènes étaient significativement plus fréquentes dans le bras à traitement hypotenseur intensifié (bradycardie, hypokaliémie, élévation de la créatinine…), même si elles ne touchaient que 3,3 % de la population.

On peut déduire de ces observations des conclusions assez voisines de celles retenues pour le contrôle glycémique. Le mieux est parfois l'ennemi du bien et les objectifs doivent être personnalisés en fonction de l'état clinique du patient. Une tension artérielle systolique inférieure à 140 mmHg paraît un objectif raisonnable chez le diabétique de type 2 tout-venant. Une valeur inférieure à 120 mmHg devrait être réservée aux sujets à risque d'accident vasculaire cérébral.

Paramètres lipidiques et macro-angiopathie

L'hyperlipidémie athérogène associée au diabète de type 2 est particulière. Le cholestérol LDL est en général quantitativement dans les valeurs normales même si en son sein les particules petites et denses sont augmentées en nombre. Il existe une hypertriglycéridémie à jeun et après le repas. Elle est associée à une diminution du cholestérol HDL. Le cholestérol non HDL et l'apoprotéine B sont augmentés. Malgré ce profil lipidique très particulier, de nombreux essais cliniques (4S, Care, HPS) ont montré que les statines avaient le même effet de protection cardiovasculaire que le patient soit diabétique ou non. On peut estimer qu'une baisse de 1 mmol/L de LDL cholestérol diminue la mortalité totale de 9 %, la mortalité cardiovasculaire de 13 %, celle en rapport avec des maladies coronariennes de 12 %, les événements cardiovasculaires majeurs de 21 %, ainsi que les AVC de 21 %.

Aussi la prévention cardiovasculaire est-elle la même chez le diabétique que dans la population générale. Elle est basée essentiellement sur le traitement par les statines. Les seuils d'intervention thérapeutique sont déduits d'une évaluation du niveau de risque. Pour ce qui est des diabétiques, les différences tiennent à la prise en compte de la micro-albuminurie comme un facteur de risque à part entière dont il faut tenir compte et à l'identification d'une classe de patients diabétiques à très haut risque (diabète + néphropathie avérée et/ou deux autres facteurs de risque). L'utilisation des fibrates qui paraissaient particulièrement adaptés aux anomalies constatées dans le diabète de type 2, ne doit plus être considérée en première intention car elle serait une perte de chance. L'étude Field (2005) a montré son inefficacité sur un critère principal composite représentatif des complications cardiovasculaires. L'étude ACCORD-lipid (2010) qui évaluait le rôle des fibrates (fénofibrate) en association avec une statine (simvastatine 20–40 mg) dans le diabète de type 2, n'a pas observé de gain sur le critère principal (infarctus, accident vasculaire et/ou mortalité cardiovasculaire). Au plus, faut-il noter à partir de cette étude et d'autres, un sous-groupe de patients qui pourrait bénéficier d'une association des fibrates aux statines. Il s'agit des patients diabétiques qui présentent une triglycéridémie supérieure à 2,00 g/L et un cholestérol HDL inférieur à 0,35 g/L. Cette association cependant, selon les recommandations, reste du domaine du spécialiste des maladies métaboliques.

Anti-agrégants plaquettaires

L'utilité et l'innocuité du traitement anti-agrégant plaquettaire ont fait l'objet de nombreuses controverses. Une méta-analyse portant sur plus de 11 000 patients diabétiques conclut que les incidents cardiovasculaires majeurs peuvent être prévenus par la prise d'aspirine mais au prix d'un risque accru d'accidents hémorragiques sévères. Ainsi, tous les 10 000 sujets traités par l'aspirine, on peut espérer éviter 109 incidents cardiovasculaires sérieux mais produire 19 épisodes de saignement. La conclusion des auteurs pose bien le problème en situant la place de ces traitements à la jonction des préventions primaires et secondaires. On peut en déduire que les anti-agrégants plaquettaires sont absolument nécessaires dans le cadre de la prévention secondaire, donc chez des sujets qui présentent manifestement des signes d'une athérosclérose évolutive ou compliquée. Pour ce qui est de la prévention primaire, les recommandations américaines paraissent de sagesse et conseillent de n'envisager de faibles doses d'aspirine (75–162 mg/j) pour des adultes diabétiques sans antécédents cardiovasculaires qu'en présence d'un risque vasculaire augmenté (plus de 10 % à 10 ans) sans risque parallèle d'hémorragie digestive (antécédents d'ulcère, prise chronique d'AINS…). Pour les hommes âgés de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans, il suffit d'associer un facteur de risque au diabète pour être dans ce cas de figure. Les patients diabétiques avec un risque cardiovasculaire faible (moins de 5 % à 10 ans) ne sont pas justiciables de ce traitement préventif. Les situations de risque intermédiaire, représentées par les sujets jeunes avec au moins un facteur de risque ou les sujets âgés sans facteur de risque, pourraient bénéficier de ce traitement mais le niveau d'évidence reste faible.

Approche multifactorielle

En fait, la prévention des complications macro-angiopathiques du diabète ne doit pas se cantonner à réduire un seul facteur de risque. L'étude du *Steno Memorial Hospital* a montré qu'une politique visant à contrôler la glycémie (objectif HbA1c < 6,5 %), stabiliser la tension (< 13/8 mmHg), réduire le LDL cholestérol (< 1,30 g/L), éviter le surpoids, lutter contre le tabagisme et favoriser l'activité physique est particulièrement efficace. Cette approche multifactorielle a réduit de plus de 50 % aussi bien les manifestations de micro-angiopathie (rétinopathie et néphropathie) que de macro-angiopathie (−53 %). La diminution de la morbidité cardiovasculaire et l'augmentation de l'espérance de vie à laquelle nous assistons actuellement en France chez les diabétiques de type 2 sont déjà le fruit de cette attitude systématique. Il est important de la généraliser en respectant scrupuleusement les seuils d'intervention préconisés pour les mettre en place.

Pathologies cardiovasculaires

La mortalité cardiovasculaire est une cause importante des décès chez les diabétiques. Elle reste une préoccupation importante même si son incidence et sa sévérité ont diminué ces dernières années. Ce progrès est essentiellement dû à l'amélioration de la prise en charge et de la lutte contre les facteurs de risque. Nous voudrions toutefois insister sur quelques points importants.

Faut-il dépister l'ischémie silencieuse chez le diabétique de type 2 ?

On a vu que la coronaropathie ischémique était souvent asymptomatique chez le patient diabétique. Dans les années 1990, une politique de dépistage ciblé de l'ischémie myocardique silencieuse avait été prônée pour permettre en cas de sténose caractérisée une revascularisation précoce (angioplastie percutanée ou pontage). Cette attitude systématique est remise en cause actuellement.

On dispose de plusieurs méthodes pour dépister l'ischémie silencieuse : l'épreuve d'effort couplée à l'enregistrement électrocardiographique, l'échographie de stress à la dobutamine et la scintigraphie de stress, couplée à une épreuve d'effort plus ou moins sensibilisée par la dipyridamole ou l'adénosine. En cas de signes indirects d'ischémie, le diagnostic de coronaropathie doit être confirmé par l'examen de référence, la coronarographie. Il est important que ces épreuves soient réalisées avec une stimulation quasi maximale du rythme cardiaque et que les médicaments pouvant protéger le patient de cette complication aient été arrêtés un ou deux jours avant (β-bloquants ou inhibiteurs calciques). L'examen le plus sensible est la scintigraphie myocardique. L'échographie de stress est surtout réservée aux patients incapables de tout effort. Ce dépistage réalisé chez des patients diabétiques de longue durée d'évolution permet d'identifier environ 20 à 35 % de sujets susceptibles. La coronarographie ne confirme la coronaropathie que dans un à deux tiers des cas, soient 10 à 15 % de cette population à haut risque. La

constatation d'une sténose coronarienne significative justifie un geste de revascularisation. Cet algorithme décisionnel est actuellement très vivement critiqué car d'une efficacité toute relative sur l'espérance de vie et extrêmement coûteux pour les systèmes de couverture maladie. Ce revirement a aussi été accéléré par le recul des complications cardiaques, constaté ces dernières années et secondaire à la généralisation de la lutte contre les facteurs de risque. Le débat repose essentiellement sur le résultat de plusieurs études qui ont questionné le bien-fondé de la revascularisation systématique. L'étude COURAGE a comparé, chez des patients présentant une coronaropathie avérée mais stable, l'angioplastie percutanée au traitement médical intensifié ciblé sur les facteurs de risque. L'angioplastie n'apportait aucun bénéfice en matière de mortalité ou d'incidence d'infarctus du myocarde. Dans l'étude BARI 2D (2009), la revascularisation immédiate (angioplastie ou pontage randomisés) confrontée au traitement médical n'apportait aucun avantage de survie ou de morbidité. Enfin, la démarche de dépistage elle-même a été remise en cause par l'étude DIAD puisque rien ne distinguait, pendant les 4 à 8 ans de suivi, ceux qui avaient été dépistés de ceux qui se contentaient de recevoir un traitement préventif. L'impression clinique est que les patients asymptomatiques qui pourraient bénéficier de la revascularisation sont ceux qui ont des lésions tritronculaires et qui sont essentiellement relevables du pontage coronarien.

Alors qui faut-il explorer ? Certaines indications ne se discutent pas. Toutes les douleurs typiques ou atypiques et toutes les anomalies électrocardiographiques chez un patient diabétique doivent faire l'objet d'une recherche d'ischémie myocardique. On se méfiera en particulier des douleurs atypiques chez la femme diabétique qui masquent souvent une coronaropathie parfois évoluée. La décision est plus ambiguë pour les sujets à haut risque que l'on pourrait définir par les critères suivants : les hommes de plus de 60 ans, ceux qui ont une longue durée d'évolution (> 10 ans) ou plusieurs facteurs de risque (HTA, LDL, tabac, hérédité), une athérosclérose manifeste (sténose carotidienne > 30 %, artérite), des complications microvasculaires évoluées, éventuellement un score calcique élevé (constaté sur un scanner cardiaque). On pourrait aussi inclure dans cette liste les sujets sédentaires, âgés de plus de 45 ans, et souhaitant reprendre une activité sportive. Cette population à très haut risque doit relever avant tout d'un traitement énergique multidirectionnel des facteurs de risque et il est bon de confier ces patients au spécialiste pour le suivi cardiologique. L'indication d'une recherche d'ischémie myocardique silencieuse doit être discutée au cas par cas avec le cardiologue pour ces patients à haut risque. Le choix d'entreprendre une revascularisation percutanée ou un pontage chirurgical relève du cardiologue en fonction de la localisation et de la sévérité des lésions, de l'existence ou non de douleurs précordiales, d'un éventuel retentissement sur la fonction cardiaque.

Traitement du patient coronarien ou du diabétique jugé à haut risque

Sur le plan du traitement du diabète et de l'HTA, les objectifs thérapeutiques seront plus modestes chez ces patients jugés plus fragiles : HbA1c autour de 7 %, TA : 130–140/80 mmHg. Chez ces patients diabétiques qui présentent une coronaropathie avérée, le traitement médical doit associer un IEC (ou un ARA-2 en cas de toux), un traitement par un anti-agrégant (aspirine ou autres) et une statine, bien entendu dans la limite de la tolérance de ces traitements. Après un infarctus myocadique, un traitement β-bloquant sera maintenu pendant au moins 2 ans. Chez les patients à haut risque, on envisagera l'association statine–aspirine. Les IEC ou ARA-2 seront introduits en cas d'HTA et/ou de micro-albuminurie. La lutte contre les autres facteurs de risque sera aussi mise en place : arrêt du tabac, lutte contre la sédentarité, contrôle du surpoids… Ces traitements sont au moins aussi efficaces que les procédures de revascularisation interventionnelle.

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque doit être considérée comme une complication à part entière. Elle peut survenir même en l'absence de coronaropathie. À ce titre, elle nécessite d'être prévenue, dépistée avant même d'être traitée.

Le risque d'insuffisance cardiaque est multiplié par deux chez l'homme diabétique et par cinq chez la femme diabétique dans la cohorte de Framingham. À l'opposé, on considère que 25 à 30 % des patients en insuffisance cardiaque sont diabétiques. Les facteurs de risque de cette complication sont l'âge, la durée d'évolution du diabète, le recours à une insulinothérapie, l'existence d'une atteinte coronaire et une élévation de la créatininémie. La qualité du contrôle glycémique joue un rôle puisqu'on considère qu'une élévation de l'HbA1c d'un point augmente le risque ultérieur d'insuffisance cardiaque de 18 à 19 %. La présence d'une hypertension est aussi un facteur de risque. L'existence d'une micro-albuminurie est aussi associée à une probabilité accrue de développer une insuffisance cardiaque.

La présence d'une insuffisance cardiaque symptomatique assombrit significativement le pronostic vital. Ainsi, Valensi note, après avoir compilé un grand nombre d'études, que la mortalité à 1 an des patients diabétiques en insuffisance cardiaque est de 11 à 52 %.

Les mécanismes qui conduisent à cette complication sont le plus souvent multiples. Le diabète est volontiers associé à l'hypertension et à l'obésité qui séparément favorisent l'insuffisance cardiaque. L'ischémie myocardique, qu'elle soit d'origine macro-angiopathique par l'atteinte des coronaires ou microvasculaire, est un autre mécanisme fréquent. Il semble aussi exister au cours du diabète une cardiomyopathie métabolique liée à l'hyperglycémie chronique. La neuropathie végétative peut aussi participer à la survenue de troubles du rythme. Certains traitements (glitazone et insuline) en favorisant la rétention hydrosodée peuvent sinon favoriser, au moins aggraver l'insuffisance cardiaque. Enfin, on se souviendra que certains patients diabétiques ayant reçu dans le passé des médicaments à activité anorexigène comme le benfluorex sont susceptibles de développer un risque accru de valvulopathies.

L'évolution clinique de l'insuffisance cardiaque se fait en deux stades : une phase symptomatique précédée d'une phase préclinique où des dysfonctions ventriculaires gauches sont détectables par des moyens d'investigation non invasifs chez des patients totalement asymptomatiques. L'exploration de

patients à risque peut comporter ces examens : échographie cardiaque et dosage du BNP *(brain natriuretic peptide)*.

Les conduites thérapeutiques selon les stades sont classiques et ont été résumées par Valensi (2009) :

- stade de forte prédisposition (stade A) : lutte contre les facteurs de risque et éducation (équilibration du diabète, du profil lipidique ; traitement de l'HTA ; IEC ou sartans…) ;
- stade infraclinique de dysfonction ventriculaire (stade B) : IEC ou sartan, β-bloquants en l'absence de contre-indications ;
- stade symptomatique, actuel ou passé (stade C) : IEC et β-bloquants, restriction sodée, diurétiques, digoxine si arythmie par fibrillation auriculaire, anti-aldostérones.

Le traitement du diabète peut être modifié en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique. La metformine peut être contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque congestive non stabilisée. Les glitazones sont interdites. Le recours à l'insuline s'avère souvent nécessaire.

Atteintes vasculaires

L'artériopathie périphérique du diabétique est peu différente de celle du sujet à tolérance glucidique normale. Elle est seulement plus extensive, avec une propension accrue à la distalité, et plus sévère. Elle répond aux mêmes facteurs de risque que les autres complications cardiovasculaires : tabagisme, HTA, dyslipidémie, sédentarité. Elle est souvent intriquée avec la neuropathie, ce qui lui confère quelques particularités. La médiacalcose est fréquente, visible sur les radiographies des membres par un liseré calcique dessinant le trajet des artères. Les troubles trophiques des extrémités sont volontiers d'origine mixte, artérielle et nerveuse. Les douleurs de claudication intermittente sont souvent très atténuées par l'atteinte des petites fibres. Ainsi, une artériopathie peut-elle se manifester au stade d'ischémie sans avoir été précédée de douleurs.

L'examen clinique (palpation des pouls, chaleur cutanée, aspects des téguments et phanères, aspect des veines…) est essentiel pour le diagnostic. Certains, équipés d'une sonde Doppler, mesurent l'index de pression systolique (rapport des pressions mesurées au tiers inférieur de la jambe sur la pression humérale). Un rapport inférieur à 0,9 traduit l'insuffisance de perfusion artérielle. L'examen écho-Doppler des artères destinées aux membres inférieurs n'est indispensable que chez les patients présentant soit une claudication intermittente, soit la disparition d'un pouls, soit un souffle vasculaire, soit enfin un index de pression systolique altéré. L'aorte et les artères rénales peuvent être aussi explorées lors de cet examen. Les procédures de revascularisation sont possibles soit par angioplastie percutanée, soit par endartériectomie, soit par pontage. Des méthodes de pontage distal sur la vascularisation du pied sont aussi envisageables en cas de troubles trophiques à composante vasculaire.

Les carotides peuvent être le siège de l'artériopathie. Les sujets à haut risque vasculaire ou ceux qui présentent un souffle carotidien pourront bénéficier de l'exploration de ces artères par écho-Doppler. La constatation d'un épaississement de l'espace intima–média n'a de valeur que de signalisation d'un sur-risque et apporte peu d'informations cliniques puisque la lutte contre les facteurs de risque fait déjà partie des objectifs thérapeutiques. Dans le cas où une sténose significative serait détectée, un traitement préventif par des anti-agrégants doit être introduit. Les sténoses chirurgicales sont celles qui excèdent 70 % de la lumière et/ou qui sont symptomatiques. Le chirurgien en général exigera une angiographie par résonance magnétique car il arrive que l'importance de la sténose soit exagérée par l'échographie. Les infarctus cérébraux chez les diabétiques peuvent obéir à plusieurs types : embolies à point de départ cardiaque ou carotidien et infarctus lacunaires. En revanche, les formes hémorragiques sont six fois moins fréquentes chez les diabétiques que dans la population générale.

On rappellera enfin que la présence d'une atteinte vasculaire, quelle qu'en soit la localisation, doit faire envisager la coïncidence possible d'une atteinte concomitante des coronaires. Il est souvent prudent de rechercher une ischémie myocardique silencieuse avant d'entreprendre une chirurgie artérielle hors de l'urgence.

Bibliographie

ACCORD Study Group. effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1563–74.

ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff Jr DC, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010 ; 362(17) : 1575–85.

ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358(24) : 2545–59.

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. Lancet 2007 ; 370(9590) : 829–40.

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358(24) : 2560–72.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care 2012 ; 35 : S11–63.

Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema : recommendations by an expert panel. Eye (Lond) 2012 ;. doi : 10.1038/eye.2011.337.

BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, et al. N Engl J Med 2009 ; 360(24) : 2503–15.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007 ; 356(15) : 1503–16.

Borot S, Niclauss N, Wojtusciszyn A, Brault C, et al. GRAGIL Network. Impact of the number of infusions on 2-year results of islet-after-kidney transplantation in the GRAGIL network. Transplantation 2011 ; 92(9) : 1031–8.

Boulton AJ. Diabetic neuropathy : classification, measurement and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007 ; 14(2) : 141–5.

Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. Diabetes Care 2010 ; 33(1) : 73–7.

Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 2011 ; 10 : 25.

Chabouis A, Berdugo M, Meas T, Erginay A, et al. Benefits of Ophdiat, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy : a retrospective study in five reference hospital centres. Diabetes Metab 2009 ; 35(3) : 228–32.

Couchoud C, Stengel B, Jacquelinet C. REIN annual report 2005. Renal Epidemiology and Information Network & Agence de la biomédecine. Nephrol Ther 2007 ; (3 Suppl 1) : S1–82.

Detournay B, Simon D, Guillausseau PJ, Joly D, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in France : prevalence, influence of glycaemic control and implications for the pharmacological management of diabetes. Diabetes Metab 2012 ; 38 : 102–12.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 ; 329(14) : 977–86.

Diabetes Control Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002 ; 287(19) : 2563–9.

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2643–53.

Diabetic Retinopathy Study Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy : the second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978 ; 85(1) : 82–106.

Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, et al. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes : role of insulin therapy and glycemic control. Diabetes Care 2011 ; 34(11) : 2368–73.

Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, et al. VADT Investigators. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects : the VA Diabetes Trial. J Diabetes Complications 2011 ; 25(6) : 355–61.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009 ; 360(2) : 129–39.

Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011 ; 364 : 829–41.

ENTRED. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques ; 2007–2010. En ligne, www.inpes.sante.fr/etudes/entred.asp.

FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. Lancet 2005 ; 366 : 1849–61.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358(6) : 580–91.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383–93.

Haffner SM. Patients with type 2 diabetes : the case for primary prevention. Am J Med 1999 ; 107(2A) : 43S–5S.

Haute Autorité de Santé (HAS). Traitement médicamenteux du diabète de type 2. HAS ; novembre 2006.

Haute Autorité de Santé (HAS). NAC, évaluation cardiovasculaire du système nerveux autonome lors des tests dynamiques. HAS ; juin 2007.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 359(15) : 1577–89.

Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure : the Framingham study. Am J Cardiol 1974 ; 34(1) : 29–34.

Kearney PM, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins : a meta-analysis. Lancet 2008 ; 371 : 117–25.

Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, et al. Systematic review : glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med 2009 ; 151(6) : 394–403.

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care 2011 ; 34(6) : 1431–7.

Massin P. Œil et diabète. In : Grimaldi A, editor. 2e éd. Traité de diabétologie. Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009. p. 586–601.

Massin P, Erginay A, Gaudric A. Rétinopathie diabétique. Enclyc Méd Chir (Elsevier, Paris) ; 2000. p. 137.

Parving HH, Andersen S, Jacobsen P, Christensen PK, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy : renal and cardiovascular end points. Semin Nephrol 2004 ; 24(2) : 147–57.

Perol J, Balkau B, Guillausseau PJ, Massin P. A study of the 3-year incidence of diabetic retinopathy in a French diabetic population seen at Lariboisière Hospital Paris. Diabetes Metab 2012 ; 38(3) : 225–9.

Peters EJ, Lavery LA. International Working Group on the Diabetic Foot Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Care 2001 ; 24(8) : 1442–7.

Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes : a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010 ; 121 : 2694–701.

Porta M, Maldari P, Mazzaglia F. New approaches to the treatment of diabetic retinopathy. Diabetes Obes Metab 2011 ; 13(9) : 784–90.

Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, et al. Veterans Affairs Diabetes Trial. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. Diabetes 2009 ; 58(11) : 2642–8.

Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, et al. Diabète traité : quelle évolution entre 2000 et 2009 en France ? Bull Épidemiol Hebd 2010 ; 42–43 : 425–31.

Saïd G. Neuropathies diabétiques, In : Grimaldi A, editor. 2e éd. Traité de diabétologie, Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009. p. 643–52.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. BMJ 2000 ; 321(7258) : 405–12.

Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, Asztalos BF, et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration : the Joslin 50-Year Medalist Study. Diabetes Care 2011 ; 34 : 968–74.

Thomas MC, Groop PH, Tryggvason K. Towards understanding the inherited susceptibility for nephropathy in diabetes. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012 ; 21(2) : 195–202.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 33 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352(9131) : 837–53.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 34 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998 ; 352(9131) : 854–65.

Valensi P. Looking after silent coronary artery disease in diabetic patients. When and how ? Endocrine 2011 ; 40 : 149–50.

Valensi P, Sachs RN. Insuffisance cardiaque et diabète. In : Grimaldi A, editor. 2e éd Traité de diabétologie. Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009. p. 744–52.

Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. DIABHYCAR Study Group (type 2 DIABetes, Hypertension, CARdiovascular Events and Ramipril) study. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria : observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study. Diabetes Care 2003 ; 26(3) : 855–60.

Vergès B. Combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Pharmacother 2011 ; 12(9) : 1393–403.

Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods : a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009 ; 32(12) : 2307–13.

Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, et al. for the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012 ; 35(3) : 556–64.

Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, Cordero-Coma M, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema : a systematic review. Ophthalmology 2009 ; 116(5) : 902–11.

Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema : a systematic review. Br J Ophthalmol 2012 ; 96(2) : 167–78.

Chapitre 20

Hypertension artérielle et diabète

PLAN DU CHAPITRE

Ces deux affections sont très souvent associées et retentissent l'une sur l'autre en termes de pronostic. Il nous a paru nécessaire de consacrer un chapitre spécifique à la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) au cours du diabète.

Dans le diabète de type 1, l'origine de l'HTA est représentée essentiellement par la néphropathie diabétique. Dans le diabète de type 2, il s'agit plus volontiers d'HTA essentielle favorisée par l'excès pondéral et le mode de vie. L'étude UKPDS a été la première à montrer que la qualité de la prise en charge de l'HTA participait à la prévention des complications micro-et macrovasculaires (UKPDS 38). Elle est le second facteur de risque pour les infarctus du myocarde (IDM), le premier pour la mortalité par IDM dans le diabète de type 2, alors que l'HbA1c n'apparaît qu'en cinquième rang. Dans le diabète de type 1, les hypotenseurs interférant avec le système rénine–angiotensine préviennent le développement de la néphropathie et aussi peut-être les formes graves de rétinopathie, qu'il existe ou non une hypertension artérielle. Le contrôle de la tension artérielle fait donc partie intégrante de la stratégie thérapeutique des deux formes de diabètes.

Objectifs

La prise de tension artérielle doit faire partie de toute consultation. Si la tension artérielle est supérieure à 130/80 mmHg, elle doit être contrôlée un autre jour. Certains auteurs insistent sur les causes d'erreurs multiples de la prise de tension au cabinet ou au domicile et insistent sur l'intérêt potentiel de la MAPA dans les cas difficiles (encadré 20.1). Les objectifs thérapeutiques traditionnels sont une TA inférieure ou égale à cette limite de 130/80 mmHg. La méta-analyse de Bengalore (2011) portant sur près de 38 000 patients a confirmé que la réalisation d'objectifs proches (< 135 mmHg) diminuait la mortalité de 10 %, réduisait l'incidence des accidents vasculaires cérébraux de 17 % et prévenait l'apparition de la néphropathie. En revanche, l'incidence des infarctus n'était pas influencée dans cette compilation, alors qu'elle l'était dans l'étude ADVANCE (2007). L'étude ACCORD (2007) a montré qu'il n'était pas nécessaire de fixer des objectifs plus rigoureux en dessous de 120/70 mmHg. Il

Encadré 20.1 Principaux éléments des recommandations de la Société française d'hypertension artérielle sur la mesure de la pression artérielle (SFHTA, 2012)

- Privilégier les méthodes de mesure électroniques au bras.
- Avant toute mesure, respecter un repos de quelques minutes.
- En consultation, les mesures de la TA peuvent être réalisées sur des patients assis ou couchés. La recherche d'une hypotension orthostatique est utile au moment du diagnostic, en cas de modification thérapeutique ou s'il existe une symptomatologie évocatrice.
- En automesure, il est recommandé de réaliser en position assise : trois mesures espacées de quelques minutes le matin au petit déjeuner, trois mesures le soir avant le dîner, pendant trois jours de suite (les trois « 3 »).
- Les mesures en dehors du cabinet médical sont recommandées pour confirmer une HTA avant traitement (hors HTA sévère) ou sous traitement quand la TA n'apparaît pas contrôlée au cabinet.
- La MAPA est utile pour confirmer le diagnostic d'HTA, en cas de :
  - discordance entre les pressions artérielles prises au cabinet et en automesure ;
  - TA normale en dépit de l'atteinte d'organes cibles ;
  - suspicion d'hypotension artérielle.
- Les valeurs normales varient avec la méthode de mesure :
  - mesure au cabinet : PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg ;
  - automesures : PAS < 135 mmHg, PAD < 85 mmHg ;
  - la nuit en MAPA : PAS < 120 mmHg et PAD < 70 mmHg.

n'existait aucun gain sur le risque cardiovasculaire global. Seuls les AVC ischémiques ou hémorragiques étaient significativement diminués en nombre. On peut en déduire avec la plupart des sociétés savantes (ADA 2012 et NICE) que le traitement de l'HTA doit être personnalisé. On doit prendre en compte l'éventuelle souffrance d'un organe cible (rétinopathie, micro-albuminurie, hypertrophie ventriculaire gauche), le risque vasculaire absolu à 10 ans et le risque d'AVC. Une tension artérielle systolique autour de 130 mmHg paraît un objectif raisonnable chez le diabétique de type 2 tout-venant. Une valeur inférieure à 120 mmHg devrait être réservée aux sujets à risque d'AVC.

Moyens à mettre en œuvre

Les règles hygiéno-diététiques ne doivent pas passer au second plan. La réduction pondérale, la baisse de la consommation de sel, la modération de celle d'alcool et l'augmentation de l'activité physique sont utiles. Tous les médicaments anti-hypertenseurs peuvent être utilisés chez le patient diabétique hypertendu mais il existe un avantage indéniable pour les médicaments interférant avec le système rénine–angiotensine, IEC et ARA-2, en termes de prévention des pathologies cardiovasculaires, de la néphropathie, voire de la rétinopathie. En revanche, l'utilisation d'un inhibiteur direct de la rénine humaine, l'aliskiren, est actuellement déconseillée chez le diabétique notamment en association avec les deux classes précédentes. L'usage des bloqueurs du système rénine–angiotensine (IEC ou ARA-2) en première intention chez le diabétique est validé au cours de la néphropathie *incipiens* ou avérée, en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche ou de post-infarctus. Les recommandations de l'*American Diabetes Association* (ADA 2012) et du *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) anglais les placent en première intention dans la stratégie du traitement hypotenseur (encadré 20.2). Un contrôle de la fonction rénale et du ionogramme sanguin lors de l'introduction de ces médicaments est une mesure de prudence. Les ARA-2 sont surtout utiles quand les IEC sont mal tolérés (toux chronique). Le NICE note toutefois que les inhibiteurs calciques pourraient être aussi intéressants chez les sujets âgés et/ou d'origine afro-caribéenne. Bien souvent la première ligne thérapeutique est insuffisante. Il faut alors envisager des associations : soit avec un thiazidique, soit avec un inhibiteur calcique. L'étude ACCOMPLISH (2008) néanmoins a montré que les inhibiteurs calciques étaient supérieurs aux diurétiques à ce niveau de la prescription. Des associations à doses fixes de ces deux types d'associations existent sur le marché pour faciliter l'observance. La troisième ligne de traitement associe les diurétiques, les IEC ou ARA-2 et les inhibiteurs calciques. Au-delà, l'avis d'un spécialiste est vivement conseillé de même que la recherche d'une HTA secondaire expliquant cette résistance. L'adjonction de spironolactone, de β-bloquants, d'α-bloquants est alors possible.

Encadré 20.2 Algorithme décisionnel proposé à partir des recommandations américaines *American Diabetes Association*, 2012) et anglaises (*National Institute for Clinical Excellence*)

Première ligne de traitement

Bloqueur du système rénine–angiotensine (IEC ou si intolérance ARA-2) surtout si néphropathie *incipiens* ou avérée, HVG ou post-IDM.

Inhibiteurs calciques : possibles dans les autres cas, en particulier si âge supérieur à 55 ans et/ou origine afro-caribéenne.

Deuxième ligne de traitement

Association bloqueur du système rénine–angiotensine / inhibiteurs calciques

ou éventuellement

Association bloqueur du système rénine–angiotensine / diurétiques

Troisième ligne de traitement

Association bloqueur du système rénine–angiotensine / inhibiteurs calciques/diurétiques

Si échec

Éliminer HTA secondaire/avis spécialisé requis ; adjonction de spironolactone, de β-bloquants, d'α-bloquants…

Bibliographie

ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff Jr DC, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010 ; 362(17) : 1575–85.

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. Lancet 2007 ; 370(9590) : 829–40.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care January 2012 ; 35 : S11–63.

Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose : observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation 2011 ; 123(24) : 2799–810.

Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension : systematic review. BMJ 2011 ; 342 : d3621.

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008 ; 359(23) : 2417–28.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE issues national guidelines for the management of blood pressure and lipids in people with type 2 diabetes. En ligne : www.nice.org.uk/guidance.

Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. Nat Rev Nephrol 2010 ; 6(6) : 319–30.

Sjølie AK, Dodson P, Hobbs FR. Does renin-angiotensin system blockade have a role in preventing diabetic retinopathy ? A clinical review. Int J Clin Pract 2011 ; 65(2) : 148–53.

Société française d'hypertension artérielle (SFHTA). Mesures de la pression artérielle. Recommandations de la Société française d'hypertension artérielle. Médecine des Maladies Métaboliques 2012 ; 6 : 347–9.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. BMJ 1998 ; 317 : 703–13.

Autres complications chroniques du diabète

PLAN DU CHAPITRE

Le « pied » diabétique

Les troubles trophiques des extrémités chez les patients diabétiques demeurent une préoccupation de Santé publique par leur fréquence, les handicaps multiples qu'ils génèrent, le nombre des amputations qui leur est imputé, les multiples ressources médicales et paramédicales à mettre en œuvre et un coût important lié principalement aux hospitalisations. En fait, beaucoup de ces longues histoires cliniques, particulièrement douloureuses, faites de soins et d'explorations, de séjours hospitaliers prolongés, d'arrêts de travail, pourraient dans bien des cas avoir été évitées si une prévention avait été mise en place et/ou si les soins adéquats avaient été dispensés dès la constatation des premiers signes.

Le médecin généraliste joue un rôle essentiel dans la prise en charge de cette complication, en étant bien en amont des centres spécialisés qui par définition voient des formes évoluées résistantes au traitement. Les rôles qui lui sont dévolus sont multiples :

- le dépistage dans sa clientèle des patients diabétiques à risque de développer cette complication et l'évaluation du grade d'exposition au risque ;
- la mise en place chez ces patients exposés d'une éducation préventive de gestion des risques et la prescription de soins podologiques réguliers ;
- le diagnostic, le traitement et le suivi rapproché de la moindre lésion tégumentaire chez ces patients identifiés comme à risque ;
- la décision sans retard de confier le patient atteint d'un trouble trophique des extrémités à un centre spécialisé, parce que soit il existe des signes de gravité, soit le traitement initial semble inefficace, soit les soins ambulatoires sont impossibles.

Le respect de ces rôles est fortement consommateur de temps médical mais le résultat en matière de Santé publique et de qualité de vie pour les patients le justifie pleinement.

Épidémiologie

Nous voudrions par quelques chiffres situer le problème sans volonté d'exhaustivité. La prévalence des troubles trophiques des extrémités (TTE) chez les patients diabétiques reste élevée. Dans une série anglaise portant sur 34 198 patients dont le diabète évoluait en moyenne depuis 11 années, la prévalence des TTE était de 8,5 % pour le diabète de type 2 et de 7,6 % pour le diabète de type 1. Aux États-Unis, dans une cohorte de patients pris en charge par *Medicare*, la prévalence était de 8 %. La gravité de ces TTE est marquée par l'incidence des amputations mineures ou majeures. Une série européenne rapporte 18 % d'amputations mineures avec de grandes variations inter-centre (2,4 à 34 %) liées principalement à la rapidité d'intervention. Une étude française, réunissant l'expérience de centres hautement spécialisés dans cette activité, faisait état d'une incidence de 35 % d'amputations immédiates et de 12,4 % d'amputations différées. Les taux de cicatrisation selon les séries sont entre 50 et 77 %. Le taux de récidive est important, près de 60 % dans une cohorte montpelliéraine. Le coût de la prise en charge pour les caisses d'assurance maladie est considérable. Ainsi pour *Medicare*, le coût annuel par patient était de 33 000 dollars en l'absence d'amputation et de 52 000 dollars pour ceux qui avaient subi une amputation. Enfin les patients porteurs d'un TTE ont une espérance de vie réduite. Dans la cohorte montpelliéraine, 51,7 % des patients traités pour un TTE sont décédés dans les 6,5 ans, dont la moitié de cause cardiovasculaire. Dans la plupart des études, le pronostic dépend de la profondeur de la plaie ou de l'existence d'une infection osseuse, confirmant que la précocité d'une prise en charge de qualité est essentielle au succès du traitement. Le sexe masculin et l'existence d'une artériopathie sont aussi des facteurs péjoratifs.

Mécanismes en jeu

Les TTE sont le résultat de multiples facteurs qui concourent à la création de l'ulcération, de son creusement et de

l'absence de cicatrisation. La compréhension de ces mécanismes impliqués permet d'orienter le traitement et l'éducation préventive.

Zones d'hyperpression

Le principal facteur externe est d'ordre mécanique. Il s'agit de la pression exercée en un lieu exclusif ou atopique, mal préparé à la contenir (insuffisance du coussinet plantaire). L'hyperpression est la résultante de modifications de la surface portante du pied et de forces externes contraignantes (sol, chaussure, traumatisme). Ceci entraîne au niveau du point de conflit des formations calleuses hyperkératinisées susceptibles de s'ulcérer sous l'influence de forces de cisaillement liées à la marche. La prévention s'attachera à réduire, autant que faire se peut, les zones d'hyperpression, en modifiant soit la statique du pied, soit le chaussage. On comprend aussi qu'il n'y a pas de soin efficace de TTE si la lésion n'est pas mise en décharge.

Neuropathie

La neuropathie joue un rôle particulièrement important par des mécanismes convergents. L'altération des sensibilités douloureuses et proprioceptives atténue la perception de la surpression et rend indolore les traumatismes. Les blessures qui peuvent en découler, parfaitement indolores, risquent d'être méconnues ou négligées.

L'atteinte motrice modifie l'équilibre des tonus extenseurs et fléchisseurs au profit des premiers. Les interosseux s'atrophient. Ces modifications induisent des altérations de la statique du pied (orteils en marteau ou en griffe, affaissement de la voûte plantaire antérieure, pied creux) qui produisent de nouvelles zones d'hyperpression localisées.

La neuropathie autonome peut être aussi impliquée. Elle assèche la peau et favorise les phénomènes d'hyperkératinisation au niveau des zones contraintes (durillon, talon…). Elle peut entraîner des fissures sources d'ulcération ou d'infection. La dysautonomie modifie aussi la circulation. Par l'ouverture de shunts artérioveineux précapillaires, elle crée un hyperdébit favorisant la décalcification osseuse au niveau des pieds. Des microfractures provoquées par des traumatismes mineurs peuvent déclencher un orage inflammatoire et ostéoclastique qui caractérise le « pied de Charcot » et conduit à des dislocations articulaires séquellaires qui donnent secondairement un aspect « cubique » au pied, bouleversant encore plus les points d'appui traditionnels.

Les sites de l'hyperpression sont variables : tête d'un métatarsien, orteils, cal médioplantaire antérieur, talon, œil de perdrix… Les traumatismes en cause sont d'une extrême diversité : ampoules évoluant mal, blessures par un corps étranger (caillou, clou, punaise, épingle…) ou chaussures trop serrées, brûlures (douche, bain, chaufferette…), soins inappropriés (coricides, outils de pédicurie contendants), marche pieds nus…

Macro-angiopathie

L'atteinte vasculaire, en entraînant une ischémie tissulaire périphérique et en réduisant l'accès des antibiotiques vers leur cible, peut aussi être impliquée dans la genèse des TTE ou dans leur résistance au traitement. Ses facteurs de risque sont le sexe masculin, l'âge, le tabagisme, l'hyperlipidémie athérogène. La médiacalcose est considérée comme un facteur de risque de TTE mais elle n'est pas corrélée à l'existence d'une sténose artérielle. La présence d'une participation artérielle doit être considérée comme un facteur péjoratif. Mais l'identification d'une sténose localisée est utile car une revascularisation interventionnelle ou chirurgicale pourra éventuellement éviter une amputation.

Infection

Elle est exceptionnellement le point de départ du TTE, sauf peut-être dans le cas d'ulcérations secondaires à une mycose interdigitale *(athletic foot)*. Elle est surtout une complication du TTE et, à ce titre, par son extension ou sa résistance au traitement, en conditionne le pronostic. Il s'agit souvent d'atteintes multimicrobiennes. L'ostéite est une complication particulièrement préoccupante parce qu'elle est délabrante et qu'elle est plus difficilement accessible aux antibiotiques. Le pronostic reste réservé en cas d'infection, et dans une série française le taux d'amputation atteint 48 %.

Conduite à tenir face à une plaie des extrémités chez un patient diabétique

Aucune plaie du pied chez un diabétique, aussi minime soit-elle, ne doit être négligée. Elle doit être explorée, traitée et suivie. L'attitude initiale est principalement clinique et comporte plusieurs temps :

- anamnèse :
  - ancienneté de la lésion (celle-ci signe un risque accru d'ostéite),
  - identification de la cause et, si elle persiste, son éradication,
  - traitements locaux ou systémiques administrés ;
- exploration de la plaie :
  - ses mensurations (longueur, largeur et profondeur),
  - exploration à la pointe mousse stérile à la recherche d'un contact osseux (en cas de plaie manifestement infectée, le contact prédit l'ostéite dans plus de 90 % des cas),
  - évaluation de l'infection locale : rougeur, œdème, présence de pus… ;
- détermination de la part des divers facteurs impliqués :
  - *la neuropathie :* exploration de la sensibilité au microfilament, réflexes ostéotendineux. Hors infection, le pied neuropathique est habituellement chaud, coloré, avec une turgescence des veines sous-cutanées… L'ulcération (le mal perforant plantaire) est au centre d'une zone hyperkératinisée (figure 21.1) ;
  - *l'artériopathie :* palpation des pouls, recherche de souffles, aspect nécrotique. Le pied d'origine artérielle est plutôt pâle et froid, les ongles dytrophiques. La lésion est peu kératosique (figure 21.2) ;
  - *l'infection par évaluation locorégionale ou systémique :* aspect de la plaie et contact osseux (voir plus haut), fièvre, adénopathie satellite, lymphangite, cellulite, signes de décharges bactériennes (figure 21.3)… On éliminera cependant d'autres causes de réaction inflammatoire : goutte, pied de Charcot dans sa phase aiguë, thrombophlébite… ;
  - à l'issue de cet examen, il sera possible de classer la plaie selon la classification de l'université du Texas selon la



Figure 21.1 Complication neuropathique : mal perforant médioplantaire au niveau de l'arc plantaire antérieur. Séquelle d'amputation du premier orteil.

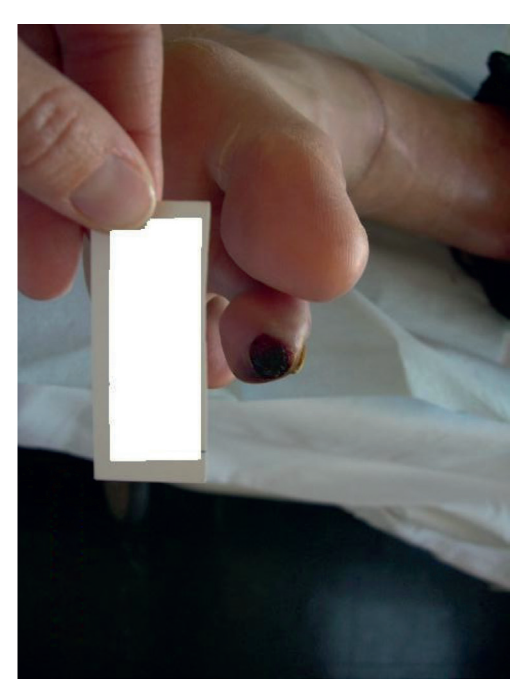


Figure 21.2 Lésion nécrotique distale de nature artérielle.

profondeur et le mécanisme en cause (tableau 21.1). L'atteinte peut s'avérer neuropathique pure (c'est le classique mal perforant plantaire), artériopathique (la lésion ischémique) ou mixte neuro-ischémique. Elle peut être infectée ou non.

Des examens complémentaires seront réalisés pour confirmer l'infection (recherche de signes d'infection : hémogramme, protéine-C réactive), la qualité de l'équilibre (glycémie et HbA1c) et l'état rénal (ionogramme et créatinine plasmatiques). Une radiographie du pied sera pratiquée à la recherche d'une ostéite (rupture du liseré cortical, décollement périosté, phénomènes de lyse osseuse…). Les signes radiologiques apparaissent parfois avec un certain retard et il ne faut pas hésiter à répéter cet examen. C'est aussi un outil comparatif pour juger de l'évolution de lésions connues. L'IRM est un examen assez sensible, à la condition qu'elle soit analysée par un radiologue spécialisé. Elle sera réservée aux cas douteux, et est plutôt du domaine du centre spécialisé.

À la fin de ce premier bilan, le médecin doit être en mesure de reconnaître les formes nécessitant un avis spécialisé urgent dans un centre de prise en charge des lésions du pied chez le patient diabétique, voire une hospitalisation :



Figure 21.3 Orteil avec un trouble trophique infecté dit en « saucisse » à fort risque d'ostéite sous-jacente.

Tableau 21.1 **Classification des troubles trophiques des extrémités chez les patients diabétiques de l'université du Texas.**

Profondeur des lésions	Participation de l'ischémie et de l'infection
Grade 0 : antécédent d'ulcération cicatrisée	Stade A : plaie ni ischémique, ni infectée
Grade 1 : superficielle (tendons, capsules et os indemnes)	Stade B : plaie infectée mais sans ischémie
Grade 2 : ulcération profonde touchant tendons, aponévroses ou capsules	Stade C : plaie ischémique non infectée
Grade 3 : atteinte osseuse et/ou articulaire	Stade D : plaie ischémique et infectée

Source : Hartemann-Heurtier A, Van GH. Les troubles trophiques du pied diabétique. In : Monnier L. Diabétologie. *Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson Editeur ; 2010, p. 272–91.*

- signes d'infection patente locorégionale ou systémique;
- orteil « en saucisse » très évocateur d'ostéite sous-jacente;
- suspicion d'une artériopathie qui peut nécessiter des explorations vasculaires pour guider une éventuelle revascularisation, parfois de manière urgente;
- diabète très déséquilibré;
- soins locaux quotidiens et respect de la décharge rendus impossibles par les conditions de vie du patient;
- impossibilité d'un suivi médical rapproché.

Traitement

Nous envisagerons deux cas de figure différents, la plaie simple récente et la plaie plus ancienne ne cicatrisant pas malgré des soins locaux.

Plaie simple récente

Elle doit être examinée avec soin (voir plus haut), nettoyée au sérum physiologique ou avec une solution moussante et protégée par une compresse stérile ou un pansement gras, type Adaptic®. Il convient d'éviter les désinfectants colorés pour ne pas masquer une réaction inflammatoire. Il est impératif d'identifier la cause de la plaie pour la supprimer (chaussage, corps étranger…). La suppression de l'appui ou du frottement est une absolue nécessité et doit être expliquée au patient. Ce dernier doit être revu sous 48 heures.

Plaie qui perdure

Le médecin évitera toute attitude qui pourrait retarder ou perturber une prise en charge adaptée et coordonnée. La prescription de soins isolés (caisson hyperbare, antibiothérapie unique…) est souvent à l'origine d'un retard de soins préjudiciable à la cicatrisation. Il rappellera l'impérieuse nécessité de la décharge qui est souvent à l'origine de la chronicisation. Surtout, l'absence de cicatrisation dans les délais habituels d'une plaie du pied chez un diabétique impose le recours à un avis spécialisé. Il s'agit d'une urgence médicale relative. On choisira volontiers un centre orienté vers la diabétologie plutôt qu'un dermatologue ou un chirurgien généraliste. En effet, cette prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire que les diabétologues ont généralement organisée et qu'ils coordonnent efficacement. Le traitement réalisé dans ces centres comporte plusieurs points clés :

- la mise en décharge est une nécessité absolue pour obtenir une cicatrisation. Elle passe par la réalisation de plâtres de décharge, la prescription de chaussures type Barouk ou Barouk-Mayzaud (figure 21.4) pour les plaies de l'avant-pied ou Teraheel pour celles du talon, ou bien encore de bottes de marche pneumatiques. Elle peut aussi être réalisée par l'alitement, le fauteuil roulant ou les béquilles mais l'observance est en général insuffisante;
- le traitement de la plaie nécessite un parage de la plaie avec un large débridement et une ablation des zones d'hyperkératose en périphérie. Il faut retirer tous les tissus ou dépôts atones pour permettre un bourgeonnement de la plaie. Des traitements de la douleur sont parfois utiles pour permettre cette détersion énergique. La couverture peut être assurée par des pansements gras ou hydrocellulaires. En cas de plaie anfractueuse et sanieuse, on préférera des alginates ou des microfibres. Les aspirations continues sous vide sont parfois efficaces dans ce dernier cas;



Figure 21.4 Chaussure de Barouk utilisée en cas de mal perforant plantaire ou une plaie de l'avant-pied pour réaliser une décharge de la lésion. D'autres types de chaussures ou des plâtres de marche peuvent être utilisés pour des plaies localisées en zone médio- ou rétroplantaire.

- l'antibiothérapie doit être utilisée à bon escient. Elle est réservée aux plaies cliniquement infectées. On préfère dans un premier temps un traitement probabiliste ciblé pour les plaies récentes sur les Gram positif (*Staphylococcus aureus* et streptocoques β hémolytiques) et pour les plaies anciennes complétées par les entérobactéries. Du fait de l'existence de plusieurs germes concomitants et pour éviter les résistances, on associe deux antibiotiques : amoxicilline + acide clavulanique ou clindamycine ou céfalexine. En présence de signes d'infection systémique, on peut utiliser des aminosides. En cas d'ostéite isolée, une antibiothérapie dirigée par un prélèvement protégé du foyer, après arrêt de 15 jours des antibiotiques, est préférable. L'avis des bactériologistes est souvent sollicité;
- le traitement chirurgical peut s'avérer nécessaire pour parfaire le débridement, envisager le drainage d'un phlegmon du pied, réséquer un séquestre osseux. Le chirurgien vasculaire peut être amené à intervenir pour un geste de revascularisation (désobstruction chirurgicale ou par angioplastie percutanée ou pontage proximal ou distal);
- les amputations seront évitées au maximum. Si elles doivent être réalisées, on préférera des amputations courtes qui ont des effets plus limités sur la statique du pied. Il est cependant des cas où des amputations plus longues sont nécessaires. Leurs types devront être choisis en fonction de la possibilité et la fonctionnalité d'appareillages ultérieurs;
- il ne faut pas oublier de protéger d'autres zones à risque (crèmes hydratantes);
- parallèlement, les aspects nutritionnels, l'équilibre du diabète, la lutte contre l'amyotrophie, la prise en charge des comorbidités devront être aussi assurés.

Cas particulier du pied de Charcot

Cette complication particulièrement grave est une conséquence de la neuropathie diabétique (figure 21.5). Elle survient après un traumatisme mineur qui peut parfois passer



Figure 21.5 **Mal perforant plantaire sur un pied cubique de Charcot.**

totalement inaperçu. Dans la phase aiguë, le pied est douloureux, chaud, œdématié. Les téguments sont intacts en général (la présence d'une plaie complique singulièrement le diagnostic car on a tendance à évoquer alors une origine infectieuse). La température est normale. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire systémique. On élimine facilement une crise de goutte ou une thrombophlébite. Le diagnostic est conforté par l'imagerie : la radiographie du pied est en général encore normale mais le scanner ou l'IRM mettent en évidence les lésions causales que sont les microfractures. En l'absence d'immobilisation rapide, le tableau va inéluctablement se compléter de destructions osseuses majeures conduisant à des déformations du pied pour donner l'aspect classique de pied cubique de Charcot. À ce stade, les processus inflammatoires et ostéoclastiques locaux s'amendent, les lésions se fixent. Mais l'intense bouleversement séquellaire de la statique du pied va favoriser la formation de maux perforants plantaires récidivants. Il convient donc de faire le diagnostic à la phase initiale, inflammatoire, afin de mettre en place rapidement la décharge du pied (botte ou plâtre), seule à même de prévenir les déformations.

Prévention

Elle passe essentiellement par l'éducation des patients et la prescription de soins podologiques. Son efficacité est démontrée. Mais il ne s'agit pas d'une éducation systématique de tous les diabétiques. Elle doit être guidée par l'importance du risque. Expliquer comment prévenir les TTE à un diabétique de type 1, âgé de 18 ans et malade depuis seulement 2 ans, ne sert à rien sinon à amplifier une inquiétude de l'avenir déjà forte. En revanche, ne pas l'aborder chez un patient neuropathe et/ou artériopathe est une faute professionnelle.

Identification des patients à risque et graduation de celui-ci

Les situations qui favorisent le développement des TTE sont multiples. Elles découlent de la physiopathologie :

- les patients souffrant de neuropathie ou d'artériopathie ;
- les déformations du pied modifiant l'appui ou entraînant des contraintes au niveau du chaussage ;
- des infections mycosiques *(atlethic foot)* ;
- l'incapacité de gérer de manière satisfaisante l'examen et l'hygiène de ses pieds : malvoyance, problèmes rhumatologiques, grand âge… ;
- les conditions d'hygiène défectueuses : marginalisation sociale, pathologies psychiatriques…

Toutes ces situations sont à risque et imposent au médecin d'inclure les informations essentielles pour la prévention de cette grave complication. La HAS et les caisses d'assurance maladie ont prévu le remboursement des soins podologiques des diabétiques selon une gradation du risque :

- grade 0 – **examen neurologique normal** : on donnera des conseils de bon sens et d'hygiène et on luttera contre les facteurs de risque (tabac, dyslipidémie, HTA, équilibre du diabète) ;
- grade 1 – **neuropathie sensitive isolée** : nécessite une éducation pour apprendre à protéger les pieds de toutes les situations à risque ;
- grade 2 – **neuropathie sensitive associée soit à une artériopathie soit à une déformation du pied** : aux mesures éducatives précédentes on adjoindra quatre séances de soins podologiques/an prises en charge par la couverture maladie ;
- grade 3 – **antécédents d'ulcération ou d'amputation** (à haut risque de récidive) : cette situation fait passer les soins podologiques remboursés à six séances/an.

C'est le rôle du médecin traitant de pratiquer cette gradation et de prescrire en conséquence les soins podologiques adaptés.

Éducation préventive

Cette éducation doit porter sur les qualités du chaussage et les conduites d'hygiène. Il est nécessaire aussi de faire comprendre au patient diabétique neuropathe que la sensibilité thermo-algésique au niveau des pieds est très altérée et qu'il convient d'y suppléer soit en utilisant comme organe sensoriel la main (indemne car la longueur des fibres nerveuse est plus courte), soit un autre sens comme la vision.

Chaussage

Les chaussures doivent être larges et recouvrant les orteils, en cuir souple, sans coutures ou tiges trop rigides ou contendantes. Elles doivent recouvrir le pied pour éviter les traumatismes extérieurs. Elles seront achetées plutôt en fin de journée alors que le pied est un peu plus gonflé. On se méfiera des chaussures neuves (escarpins, chaussures de montagne…) et on les portera progressivement avant un usage habituel. Toute chaussure qui a blessé le pied doit être jetée. On variera les paires de chaussure d'un jour à l'autre. On portera systématiquement des chaussettes (coton, laine ou soie) que l'on changera chaque jour.

Dans le cas de déformation importante ou d'antécédent de mal perforant plantaire, la prescription de chaussures orthopédiques ou d'orthèses peut s'avérer nécessaire. On se méfiera cependant des orthèses mal adaptées ou trop dures. Il faut prévoir un suivi et éventuellement des reprises par l'orthésiste pour éviter toute ulcération à distance.

On précisera que la marche pieds nus est à proscrire.

Hygiène

Le patient doit se laver les pieds tous les jours sans oublier de les sécher avec soin, en particulier entre les orteils. Les pieds seront régulièrement graissés avec des préparations du commerce (Dexeril®, Akildia®, Podexine®, Neutrogena®, Lipikar®). Les ongles seront régulièrement taillés par le patient ou par un tiers si le sujet a la moindre difficulté de vision ou d'accès à ses pieds. La forme sera au carré avec émoussement des angles non aux ciseaux mais à la lime. La taille ne doit pas être trop courte. Les ongles épaissis devront être meulés par le podologue. Les zones cornées devront être ramollies par des préparations à base de vaseline puis meulées doucement à la lime ou à la pierre ponce fine.

Les bains de pieds dans de l'eau chaude et/ou salée doivent être évités car trop émollients pour la peau.

Les mycoses seront rapidement traitées sans oublier de poudrer aussi les chaussures avec l'antimycosique. La moindre ampoule doit être soignée.

Suppléer la défaillance de la sensibilité thermo-algique des membres inférieurs

En l'absence de cette signalisation sensorielle, il faut faire appel à d'autres sens. Les pieds seront examinés attentivement chaque jour. Si cela est impossible pour des raisons de malvoyance ou de raideur, le patient demandera à un tiers de faire cet examen. La température de l'eau du bain ou de la douche sera toujours évaluée avec la main avant d'y plonger un membre inférieur ou le corps pour éviter les brûlures. Le patient, avant de se chausser, passera systématiquement sa main à l'intérieur de la chaussure pour éliminer un éventuel corps étranger (caillou, sable, clou…). Certaines conduites sont formellement interdites car à haut risque : approcher les pieds d'une source de chaleur (feu, poêle, bouillotte, chaufferette, sèche-cheveux) ; utiliser de la vaseline salicylée ou des coricides du marché ; faire de la « petite chirurgie de salle de bain » avec des outils contendants (ciseaux fins, scalpels, pinces et coupe-cors métalliques…).

Enfin, le patient ne sera sensibilisé aux messages de cette éducation préventive seulement si le praticien lui montre par son examen attentif et régulier de l'état de ses pieds qu'il s'agit d'un objectif important du traitement de son diabète.

Manifestations cutanées et diabète

Les patients souffrant de diabète sont relativement habitués à ce que la plupart de leurs maux, petits et grands, soient attribués par les soignants à leur maladie. Les lésions cutanées sont fréquentes au cours du diabète puisque l'on considère que 30 % des patients en sont atteints. Cependant les mécanismes de ces dermopathies associées au diabète sont extrêmement divers. Certaines sont favorisées par le déséquilibre métabolique et ses conséquences sur le système immunitaire, d'autres par le développement d'une microangiopathie, d'autres sont associées au couple hyperinsulinisme–insulinorésistance, d'autres enfin ne sont que les témoins d'un terrain favorable à l'auto-immunité. Enfin, il faut se souvenir que les traitements antidiabétiques eux-mêmes peuvent avoir des conséquences dermatologiques.

Complications infectieuses liées au diabète

L'hyperglycémie chronique crée un déficit immunitaire portant surtout sur les mécanismes de défense naturelle assurés par les polynucléaires et les macrophages. Ceci entraîne une sensibilité à certaines **infections bactériennes ou fongiques**.

Le portage du *Staphylococcus aureus* semble plus fréquent dans le diabète. Ceci prédispose les sujets souffrant de diabète à être plus sensibles à des infections aiguës comme l'impétigo, les cellulites ou les fasciites nécrosantes. Les infections cutanées localisées comme les furoncles ou les abcès sont aussi plus fréquentes. Certaines infections des plis résistantes aux antifongiques peuvent être de nature bactérienne, liées au *Corynebacterium minitissimum*.

Les mycoses sont aussi particulièrement fréquentes au cours du diabète quel qu'en soit son type. Les candidoses cutanées et muqueuses (intertrigo, pied athlétique, candidose buccale ou génitale) sont favorisées par le déséquilibre franc du diabète et l'obésité. Ils sont susceptibles en retour d'induire une certaine résistance au traitement hypoglycémiant. Les dermatophytes peuvent créer des onychomycoses au niveau des orteils. Ces lésions sont particulièrement ennuyeuses, car l'épaississement de l'ongle peut favoriser le développement de troubles trophiques. Ces infections des parties molles et des phanères doivent être traitées de manière classique avec toutefois un peu plus de rapidité et de rigueur compte tenu du diabète.

Complications spécifiquement liées au diabète

Certaines complications cutanées sont liées à la durée d'évolution et à l'intensité du déséquilibre glycémique. Elles suggèrent qu'il existe des conséquences à long terme sur les tissus conjonctifs et sur la microcirculation au niveau des parties molles.

La **dermopathie diabétique** est la plus fréquente. Il s'agit de lésions atrophiques pigmentées en spot localisées sur la face tibiale antérieure des membres inférieurs. Il s'agit de simples cicatrices de traumatismes ou d'inflammations. Ces lésions sont plus fréquentes chez les patients multicompliqués.

La **dermatose perforante** se traduit par des papules kératosiques prurigineuses avec parfois une ulcération ombiliquée au centre. Il s'agit de réactions inflammatoires de mécanismes intriqués (lésions de grattage, micro-angiopathie, infection locale, réaction cellulaire contre des substances étrangères…). Ces lésions paraissent plus fréquentes chez les insuffisants rénaux.

Il existe aussi un ensemble de manifestations associées avec un épaississement du revêtement cutané, des tendons et des aponévroses secondaire au dépôt de produits avancés de glycation. Ces complications se rencontrent surtout chez des patients présentant des complications de microangiopathie évoluée. La « main du diabétique » détermine une **cheiroarthropathie** qui appartient à ce groupe. Elle associe de manière diverse un épaississement sclérodermiforme de la peau, une décoloration ou un aspect caroténoïde des doigts et de la paume et une attitude fixée en flexion des mains conduisant au signe de la prière (les mains affrontées par les paumes et les doigts laissent un espace vide au niveau de la tête des métacarpiens). On peut voir associé à cette cheiroarthropathie d'autres manifestations de l'atteinte des tissus conjonctifs : maladie de Dupuytren, doigts à ressaut ou syndrome du canal carpien.

On décrit aussi le ***scleredema diabeticorum*** ou **sclérœdème de Buschke** qui est un épaississement de la peau au niveau de la nuque et du tronc. La peau ne peut plus être pincée entre les deux doigts de l'examinateur. Cet épaississement conduit à une raideur qui peut limiter soit la mobilité des épaules, soit la fonction respiratoire. Les extrémités, et notamment les membres inférieurs, sont en général préservées. Cette complication est plus fréquente dans le diabète de type 2 mais est souvent associée à la nécessité d'un traitement insulinique et aux complications. Il est habituel de rechercher de principe une gammapathie monoclonale chez les patients atteints puisque cette maladie peut conduire à un tableau identique.

Nous ne traiterons pas ici du mal perforant plantaire qui est une ulcération secondaire à une neuropathie diabétique périphérique, celui-ci étant traité au chapitre 21. Il faut néanmoins citer la **bullose diabétique** qui est, elle aussi, associée à la neuropathie. Le patient développe brutalement sur les extrémités des ampoules tendues emplies d'un liquide sérique sans cause traumatique ou infectieuse évidente. Le liquide de l'ampoule est stérile. Si l'on prend soin de stériliser et de protéger la lésion, celle-ci guérit sans laisser de cicatrice. Il faut se méfier néanmoins de la surinfection qui peut conduire à une véritable ulcération, lente à se combler et laissant une cicatrice.

Le **prurit** était considéré comme une manifestation cutanée associée au diabète explicable par exemple par une sécheresse de la peau. Il semblerait que cela ne soit pas le cas. La constatation d'un prurit apparemment *sine materia* chez un patient diabétique ne dispense pas d'une enquête étiologique.

Manifestations liées à l'insulino-résistance

L'***acanthosis nigricans*** est une lésion végétante et pigmentée, d'aspect velouté, localisée principalement au niveau de zones de friction : cou, aisselles, région sous-mammaire… Ces lésions ont un aspect sale mais résistent à toute tentative de lavage ou d'abrasion mécanique. Il s'agit d'une prolifération en feuilles d'acanthe du derme associée à une kératinisation et une pigmentation. On considère que cette lésion est la marque d'une stimulation accrue des récepteurs de l'insuline et/ou de l'IGF-1 par un excès d'insuline ou d'IGF- 1. On décrit ces lésions dans de nombreux états d'insulino-résistance (diabète de type 2 avec obésité massive, syndrome des ovaires polykystiques, syndromes génétiques par anomalie du récepteur de l'insuline et/ou des maillons situés en aval) et dans l'acromégalie. Le meilleur traitement est la levée de l'insulino-résistance par l'amaigrissement quand il s'agit d'un sujet obèse.

On décrit aussi un équivalent mineur du précédent représenté par les ***molluscum pendulum*** ou **achrocordons**. Ces petites tumeurs sont des polypes bénins à pied fin, de consistance molle, roses ou pigmentés, indolores et mesurant de 1 mm à 1 cm. Ils se localisent en nombre au niveau des plis (aisselles, région sous-mammaire) et au niveau des paupières. Ils sont particulièrement fréquents chez les diabétiques de type 2 avec obésité abdominale massive.

Enfin, nous citerons la **xantomatose cutanée** qui est associée aux grandes poussées d'hypertriglycéridémie. Il s'agit d'une efflorescence sur tout le corps, particulièrement le tronc, de petites papules jaunâtres.

Manifestations cutanées témoignant d'un terrain dysimmunitaire

Ces anomalies se voient surtout dans le diabète de type 1 classique ou dans le diabète de type LADA. Il existe souvent des anticorps anti-GAD chez ces patients. Les thyroïdopathies auto-immunes ne sont pas rares non plus. Ces lésions peuvent survenir en dehors du diabète ou le précéder.

Le **vitiligo** est une maladie auto-immune dirigée contre les mélanocytes cutanés. Il est caractérisé par une dépigmentation en carte de géographie prédominant au niveau des zones péri-orificielles et des membres. Certaines séries font état d'une prévalence de 9 % dans les populations de diabétiques de type 1.

Le **granulome annulaire** est une réaction inflammatoire localisée surtout au niveau des extrémités. Elle est constituée de lésions en relief, roses ou rougeâtres et dont la disposition est de forme annulaire. Ces lésions peuvent être assez invasives ou être récidivantes.

La **nécrobiose lipoïdique** se localise surtout sur la face tibiale antérieure de la jambe. Il s'agit d'une lésion en carte de géographie avec une partie centrale caractérisée par une atrophie cutanée laissant voir par transparence les vaisseaux du derme. La zone atrophique est circonscrite par un liseré périphérique inflammatoire, légèrement saillant et rouge. Ces lésions atrophiques sont extrêmement sensibles et fragiles et doivent être protégées pour éviter leur extension ou leur ulcération.

Le traitement de ces deux complications, granulome annulaire et nécrobiose lipoïdique, est du domaine du dermatologiste.

L'**épaississement granité des doigts** *(fiinger pebbles)* correspond à de petites papules papillaires et kératosiques de la face dorsale des doigts ou des régions métacarpophalangiennes.

Manifestations liées au traitement antidiabétique

Le traitement insulinique peut induire des **lipodystrophies** aux points d'injection. On distingue les **lipo-atrophies insuliniques** qui se caractérisent par des zones d'atrophie du tissu adipeux au niveau du point d'injection. Le mécanisme est vraisemblablement immunologique car les lipo-atrophies sont associées à la présence de titres élevés d'anticorps anti-insuline

et réagissent favorablement à des corticothérapies locales. En revanche, les **lipo-hypertrophies insuliniques** sont plus simplement dues à un effet métabolique local chez des individus qui injectent leur insuline toujours à la même place. On décrit aussi d'exceptionnelles réactions d'hypersensibilité au point d'injection dans le cadre de l'**allergie à l'insuline**. Des **toxidermies** ont aussi été décrites chez des patients traités par sulfamides hypoglycémiants. Les photosensibilisations induites par les sulfamides sont exceptionnelles.

Cavité buccale et diabète

Le diabète, qu'il s'agisse du type 1 ou du type 2, retentit sur la denture et la cavité buccale. En outre, les anomalies constatées à ce niveau sont susceptibles d'altérer l'équilibration du diabète, soit parce qu'elles interfèrent avec l'alimentation, soit parce que le syndrome inflammatoire qui leur est associé induit un certain degré d'insulino-résistance. La nécessité d'une hygiène bucco-dentaire sans faille et de visites régulières chez le dentiste doit faire partie des messages de prudence que le praticien délivrera à ses patients diabétiques.

Diverses manifestations

De nombreuses modifications de la cavité buccale non spécifiques du diabète s'avèrent être plus fréquemment observée chez les patients diabétiques.

Tartre

Il est représenté par des réactions de cristallisation des sels minéraux qui transforment la plaque dentaire en un dépôt jaune blanchâtre qui adhère à l'émail. La production de tartre serait favorisée par l'état diabétique. Cette réaction locale favorise les parodontopathies.

Caries dentaires

Elles procèdent d'une destruction chimique de l'émail et de la dentine par les bactéries de la plaque dentaire. Elles semblent plus fréquentes chez les diabétiques encore que cette notion ancienne soit actuellement discutée. En outre, les caries se compliqueraient plus facilement de pulpite ou de nécrose pulpaire chez les patients diabétiques. Cette infection peut être une cause cachée de détérioration du contrôle glycémique.

Parodontopathies

On regroupe sous ce vocable les gingivites et les parodontites. Elles sont particulièrement fréquentes et sévères chez les patients diabétiques. La gingivite se manifeste par une inflammation gingivale aiguë. La gencive, congestive et douloureuse, saigne au moindre contact et se clive plus facilement de la dent, permettant le creusement des culs-de-sac gingivaux et l'aggravation de la plaque dentaire. La parodontite comporte une extension du processus inflammatoire à tous les tissus environnants composant le parodonte. Les attaches conjonctives qui unissent la racine de la dent à l'os alvéolaire sont détruites, les culs-de-sac gingivaux s'approfondissent. Il existe une résorption de l'os alvéolaire. La gencive rouge, vernissée et douloureuse se rétracte et dénude les collets des dents. Le risque d'édentation est particulièrement important, même quand il s'agit de dents saines.

On se souviendra néanmoins que les parodonthopathies sont multifactorielles et que des conditions anatomiques ou génétiques, des facteurs exogènes (hygiène et soins bucco-dentaires, alimentation, grossesse) viennent s'ajouter au diabète pour favoriser cette complication que l'on nomme parfois « la sixième complication » du diabète. La parodontopathie est deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques que dans la population contrôle. Par ailleurs, la présence d'une parodontopathie est volontiers associée à un mauvais contrôle du diabète. Leur traitement améliore d'ailleurs l'équilibre métabolique.

Les mécanismes sur lesquels agit le diabète sont à la fois locaux (modification de l'environnement gingival chimique et microbien) et systémiques (propension à l'inflammation et à l'activation des cellules de la lignée macrophagique et/ou ostéoclastique, troubles de la microcirculation). Le tabagisme multiplie par dix le risque de cette complication.

Xérostomie

Il s'agit d'une sécheresse de la bouche induite par une diminution de la sécrétion salivaire. Elle peut être observée chez le sujet diabétique particulièrement si celui-ci est âgé. Cette sécheresse peut retentir sur les complications précédentes. Elle rend aussi la mastication douloureuse. Elle peut modifier le goût. Elle est un facteur de risque de candidoses buccales. Elle est parfois responsable d'une langue saburrale et d'une mauvaise haleine.

Candidoses buccales

Ces stomatites à *Candida* sont un peu plus fréquentes chez les diabétiques. Elles se manifestent par des brûlures buccales, une sécheresse de la bouche, une chéilite de l'angle de la bouche, une glossite. Elles sont particulièrement associées à de grands déséquilibres métaboliques.

Troubles de la cicatrisation

Le diabète est considéré comme une contre-indication relative de la pose d'implants dentaires car le risque d'échec lié à une mauvaise cicatrisation est légèrement augmenté. En fait, la plupart des auteurs s'accordent pour penser que cette contre-indication peut être levée si le contrôle glycémique est bon. On considère que ces soins peuvent être réalisés si l'HbA1c est inférieure à 7,5 %, si des mesures de prévention de la parodontopathie ont été mises en place et si le diabète n'est pas compliqué.

Prise en charge

La nécessité de l'arrêt de la consommation de tabac et d'une hygiène bucco-dentaire exigeante réalisée au moins une fois par jour doit être régulièrement rappelée. Une visite annuelle chez le dentiste est un minimum souhaitable. On aura soin aussi d'inclure cette visite dans le bilan de programmation d'une grossesse chez une femme diabétique. Cette consultation permet un détartrage et le dépistage de lésions appelant un traitement spécifique. En outre, les soins dentaires chez les diabétiques doivent être exécutés sans délai quand ils sont nécessaires. Une collaboration étroite doit exister entre le médecin traitant et le dentiste. En particulier, le dentiste devra

être tenu au courant de la nature de la pathologie diabétique, des éventuelles complications systémiques et de traitements particuliers sur une fiche de liaison remplie par le généraliste. Une enquête réalisée en France concluait à la nécessité de progrès dans cette coopération. Les séances de soins doivent être courtes (moins de 30 minutes) et le moins stressantes possible. Il est préférable que les séances ne soient pas réalisées à proximité du repas suivant pour permettre un apport de glucides alimentaires qui peut être nécessité par le traitement hypoglycémiant. Le risque d'hypoglycémies devra être prévenu en favorisant éventuellement des boissons sucrées et en multipliant les contrôles de glycémie capillaire. L'emploi des antibiotiques ne doit pas être systématique lorsque le diabète est bien contrôlé. La couverture antibiotique doit être réservée à certains cas particuliers comme une infection patente, une extraction dentaire ou un traitement parodontal invasif.

La gingivite doit être traitée par l'élimination soigneuse de la plaque dentaire (brossage des dents, détartrage, polissage) et des antiseptiques locaux de façon précoce pour éviter les parodontites qui peuvent, elles, nécessiter une chirurgie parodontale : curetage, greffes d'apport ou de comblements.

La pose d'implants dentaires n'est jamais une urgence. L'indication doit être discutée entre le généraliste et le dentiste. Un encadrement soigneux de ce geste chirurgical comporte l'équilibration du diabète s'il en est besoin, l'arrêt du tabac, des soins parodontaux, une antibiothérapie prophylactique et des bains de bouche. En cas de contre-indication, d'autres solutions peuvent être envisagées comme des bridges ou des prothèses mobiles.

Au total, cette « sixième complication » du diabète doit être prise au sérieux par le médecin généraliste qui rappellera à son patient les principes d'une bonne hygiène bucco-dentaire et collaborera avec le dentiste pour que des lésions *incipiens* puissent être traitées sans retard. Il faut insister sur le fait que le dentiste demande très souvent des avis au médecin traitant pour confirmer certaines indications comme la couverture antibiotique de soins dentaires ou la pose d'implants. Cette collaboration ne demande qu'à être développée pour le bien des patients diabétiques. La préservation du capital dentaire doit être une priorité compte tenu des conséquences médicales (notamment sur la nutrition et sur l'équilibre glycémique), fonctionnelle (élocution) et esthétique qu'implique l'édentation.

Dysfonctions sexuelles et diabète

Les troubles de la fonction sexuelle sont fréquents au cours du diabète. Les hommes sont les premiers à en souffrir mais le sexe féminin est aussi concerné. Une enquête française publiée en 2002 rapportait que plus de la moitié des hommes diabétiques interrogés se plaignaient de dysfonction sexuelle. Cette complication du diabète ne doit pas être occultée car elle retentit singulièrement sur la qualité de vie et l'image de soi des patients. Son dépistage est d'autant plus utile que nous disposons actuellement d'options thérapeutiques efficaces.

Dysfonction érectile

La dysfonction érectile est la principale complication. Elle est souvent multifactorielle dans ses mécanismes. Il peut s'agir d'une dysfonction endothéliale, d'une neuropathie à expression de dysautonomie, d'une insuffisance artérielle. À ces mécanismes de base peuvent se surajouter d'autres causes non directement reliées au diabète (effets secondaires de certains médicaments, problèmes prostatiques, syndrome d'apnée du sommeil ou anomalies hormonales). Enfin, il est capital de rappeler que la dysfonction érectile induit un terrain psychologique anxio-dépressif qui retentit à son tour sur la symptomatologie pour en empêcher la résolution. La peur de l'échec est telle que les rapports sexuels perdent toute spontanéité libidinale. Dans d'autres cas, le patient fuira ces expériences sexuelles traumatisantes. L'anomalie s'inscrit aussi dans une vie relationnelle du couple. Elle peut être un signe de son dysfonctionnement, comme elle peut la dégrader. On comprend que l'abord de ces problèmes par le médecin doit envisager toutes ces dimensions.

On n'oubliera pas non plus que la dysfonction érectile est volontiers associée à la micro-angiopathie diabétique (neuropathie essentiellement). Elle est aussi à ce titre un facteur de risque pour les complications cardiovasculaires.

La première consultation

La première consultation nécessite un interrogatoire et un examen assez exhaustif. Le trouble érectile (défaut de rigidité pendant les rapports sexuels) doit être précisé dans son mode évolutif : apparition brutale (traduisant une origine plutôt fonctionnelle) ou progressif (évocateur d'organicité). Il sera situé aussi dans le contexte des autres troubles sexuels (libido, éjaculation…), dans l'éventuelle persistance d'érections lors d'autres situations (érection nocturne ou matinale, masturbation, autre partenaire…). Le retentissement psycho-affectif et les conséquences sur la vie de couple doivent être appréciés.

On recherchera des pathologies favorisantes : syndrome d'apnée du sommeil, addiction ou troubles psychiatriques, prises de médicaments (β-bloquants, hypolipidémiants, spironolactone, médicaments antigonadotropes…). L'examen clinique comporte la recherche d'une neuropathie, d'une artérite des membres inférieurs ou d'un hypogonadisme et l'examen des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires, voire un toucher rectal chez les sujets de plus de 50 ans. Les examens complémentaires sont moins invasifs qu'ils ne l'étaient dans le passé. On appréciera le contrôle métabolique (HbA1c, bilan lipidique), on recherchera une anomalie hormonale (LH, testostérone et prolactine) ou prostatique (PSA chez les patients âgés de plus de 50 ans). Une recherche d'une ischémie myocardique silencieuse est aussi recommandée compte tenu des risques augmentés chez ces patients. Les examens complémentaires de deuxième ligne comme l'électromyogramme pelvien ou le pharmaco-écho-Doppler des artères à destinée pelvienne sont rarement utiles du fait de l'efficacité des traitements. Ils sont du ressort du spécialiste.

Traitements de la dysérection

Il convient toujours d'envisager ce trouble de manière globale. L'amélioration de l'équilibre glycémique, le traitement d'un syndrome d'apnée du sommeil, l'arrêt d'une addiction, le remplacement de médicaments (en général des hypotenseurs ou des hypolipidémiants) par d'autres dépourvus de cet effet secondaire potentiel, l'éventuelle supplémentation d'un hypogonadisme devront être systématiquement

envisagés. Le recours à un sexologue ou un soutien psychothérapeutique peut être nécessaire.

Il existe enfin des traitements spécifiques de l'anérection :

- les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 constituent la première ligne. Ils agissent en inhibant la phosphodiestérase qui interrompt le message du monoxyde d'azote (NO) au niveau des cellules musculaires lisses en désactivant la GMPc. La relaxation des cellules musculaires lisses, responsables de la tumescence des corps caverneux, sera amplifiée et prolongée. Il s'agit de médicaments facilitateurs. Ils n'ont aucune action sur le désir lui-même. Il existe trois molécules disponibles sous forme de comprimés : le sildénafil et le vardanafil de durée d'action réduite (jusqu'à 4 heures) et le tadalafil de durée longue (jusqu'à 17 heures). L'efficacité chez le diabétique est d'environ 50 à 60 %. Les posologies maximales sont souvent nécessaires. Des effets secondaires (céphalées, flush, congestion nasale, dyspepsie) sont notés dans environ 10 % des cas. Il existe une contre-indication absolue de ce traitement : la prise de dérivés nitrés qui peuvent occasionner de sévères hypotensions. On déconseillera fortement l'usage de ces médicaments en cas de coronaropathie instable. Ces traitements sont relativement coûteux et non remboursés par les caisses d'assurance maladie ;
- les injections intracaverneuses de prostaglandine E1 constituent la deuxième ligne de traitement. Elles sont indiquées en cas d'échec des médicaments précédents. Ces traitements administrés par auto-injection intracaverneuse agissent en augmentant le taux d'AMPc dans les cellules musculaires lisses. Ils sont très efficaces (plus de 90 % de réussite). Ils ont l'avantage de ne pas avoir de contre-indications cardiovasculaires. Ils peuvent même être utilisés en cas de prise d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires. Les effets secondaires sont rares (douleur locale, hématome, priapisme, fibrose des corps caverneux). Ils nécessitent néanmoins une information et une éducation au principe de l'injection. La dose doit aussi être déterminée. Ces points rendent souhaitable la mise en place de ce traitement par un spécialiste de l'andrologie (sexologue, urologue ou endocrinologue). Leur remboursement par les caisses est possible sous couvert d'une prescription de médicament d'exception ;
- les prothèses intracaverneuses sont une solution ultime qui a perdu la plupart de ses indications du fait de l'efficacité des solutions médicales précédentes.

Autres troubles

L'anérection ne résume pas les dysfonctionnements sexuels associés au diabète. Chez l'homme, on signalera l'éjaculation rétrograde associée à la dysautonomie de la neuropathie diabétique. Il n'existe pas d'émission de sperme alors que le ressenti orgasmique persiste. Les urines post-mictionnelles contiennent des spermatozoïdes. En cas de stérilité du couple, l'avis d'un centre de procréation assisté peut être requis. Chez la femme, des troubles (dyspareunie, anorgasmie, sécheresse vaginale…) ont pu être aussi signalés dans 20 à 40 % des cas. Leur sensibilité aux œstrogènes est très inconstante. Il est parfois utile de conseiller à ces patientes de consulter un sexologue.

Bibliographie

Le « pied » diabétique

Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; 5 : CD001488.

Ghanassia E, Villon L. Thuan Dit Dieudonné JF, Boegner C, Avignon A, Sultan A. Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers : a 6.5-year follow-up study. Diabetes Care 2008 ; 31(7) : 1288–92.

Hartemann-Heurtier A, Van GH. Les troubles trophiques du pied diabétique. In : Monnier L, editor. Diabétologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010. p. 272–91.

Hartemann-Heurtier A, Van GH, Grimaldi A. The Charcot foot. Lancet 2002 ; 360(9347) : 1776–9.

Haute Autorité de santé (HAS). Séances de prévention des lésions des pieds chez les patients diabétiques par le pédicure podologue ; Juillet 2007. En ligne http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_pied_diabetique.pdf.

Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. J Wound Care 2010 ; 19(8) : 333–7.

Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, Leonard CE, et al. Prevalence of diabetes, diabetic foot ulcer, and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008 : Data Points #1. Data Points Publication Series. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US) ; 2011 Feb 17.

Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, Leonard CE, et al. Economic burden of diabetic foot ulcers and amputations : Data Points #3. Data Points Publication Series. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US) ; 2011 March 08.

Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers : focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. Diabetologia 2008 May ; 51(5) : 747–55.

Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection : results of the French OPIDIA study. Diabetes Metab 2011 Jun ; 37(3) : 208–15.

Tan T, Shaw EJ, Siddiqui F, Kandaswamy P, Barry PW. Baker M ; Guideline Development Group. Inpatient management of diabetic foot problems : summary of NICE guidance. BMJ 2011 ; 342 : d1280.

Van Battum P, Schaper N, Prompers L, Apelqvist J, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. Diabet Med 2011 ; 28(2) : 199–205.

Whitehead SJ, Forest-Bendien VL, Richard JL, Halimi S, Van GH, Trueman P. Economic evaluation of Vacuum Assisted Closure® Therapy for the treatment of diabetic foot ulcers in France. Int Wound J 2011 ; 8(1) : 22–32.

Manifestations cutanées et diabète

Atlan-Gepner C, Bongrand P, Farnarier C, Xerri L, et al. Insulin-induced lipoatrophy in type I diabetes A possible tumor necrosis factor-alpha-mediated dedifferentiation of adipocytes. Diabetes Care 1996 ; 19(11) : 1283–5.

Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. J Diabetes 2012 ; 4(1) : 68–76.

Senet P, Benamor S, Chosidow O. Peau et diabète. In : Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. 2e éd Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009. p. 824–8.

Cavité buccale et diabète

Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hedzelek W, et al. Candida-associated denture stomatitis in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2010 ; 90(1) : 81–6.

Marchand F, Raskin A, Dionne-Hornes A, Barry T, et al. Dental implants and diabetes : conditions for success. Diabetes Metab 2012 ; 38 : 14–9.

Mealey BL, Oates TW. American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. J Periodontol 2006 ; 77 : 1289–303.

Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2010 ; 2 : 3.

Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients : a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2010 ; 33 : 421–7.

Tenenbaum A. La relation médecin/chirurgien-dentiste doit être améliorée pour une meilleure prise en charge des patients : enquête au sein d'un réseau de santé. Presse Med 2008 ; 37 : 564–70.

Diabète et procréation

PLAN DU CHAPITRE

La grossesse chez une femme diabétique (ou même seulement prédisposée au diabète) confère à la gestation des risques propres qui nécessitent une prise en charge commune de deux spécialistes, le diabétologue et l'obstétricien. Il existe deux cas de figure :

- le premier est celui du diabète gestationnel qui est une intolérance au glucose ou un diabète découvert pendant la grossesse. La prise en charge médicale vise essentiellement à limiter la macrosomie et d'éventuelles complications obstétricales qui lui sont liées. Elle ne s'arrêtera pas au terme de la grossesse puisque le diabète gestationnel est un puissant facteur de risque de diabète de type 2 ;
- le second est celui d'une grossesse survenant chez une femme traitée pour un diabète. Il s'agit le plus souvent d'un diabète de type 1 pour des raisons évidentes d'âge, mais l'augmentation de l'obésité dans la population fait que les diabètes de type 2 ne sont pas absents de cette configuration. Ici, les risques pour l'enfant et la mère sont beaucoup plus sérieux : malformations, souffrance fœtale, éclampsie… Enfin, les patientes sont parfois déjà porteuses de complications quand elles abordent leur grossesse, ce qui impose une surveillance et des traitements particuliers.

Toutes ces raisons confirment que les patientes diabétiques ou à risque de diabète doivent programmer leur grossesse afin de les aborder au mieux. Nous traiterons donc également dans ce chapitre de la contraception.

Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une entité pathologique qui recouvre toutes les intolérances au glucose, quelle que soit leur sévérité, apparues ou découvertes pendant la grossesse. C'est une situation fréquente puisqu'on dénombrait dans les années 2004–2005, en France, 3,8 à 4,5 % de grossesses compliquées d'un diabète gestationnel. Cette prévalence est très dépendante du contexte ethnique puisqu'on décrit, par exemple, des chiffres nettement supérieurs sur l'île de La Réunion (7,6 %) ou dans une population comportant de nombreuses femmes issues de l'immigration à Bondy en banlieue parisienne (15,7 %).

Il s'agit à la fois d'une entité pathologique et d'un facteur de risque. Le diabète gestationnel complique la grossesse en favorisant l'hypertension gravidique chez la mère et le développement d'une macrosomie fœtale. Cette macrosomie prédominant sur les épaules et le tronc peut être responsable de dystocie et de traumatismes à la naissance comme des atteintes du plexus brachial ou des fractures de la clavicule. Le taux de césarienne est aussi plus élevé au cours du diabète gestationnel. La prise en charge du diabète et la normalisation des glycémies sont en mesure de faire significativement reculer toutes ces complications. Mais on doit aussi considérer que l'existence d'un diabète gestationnel signifie, pour la mère, une prédisposition au diabète de type 2. Même si la plupart des diabètes gestationnels disparaissent après la délivrance, il n'en demeure pas moins que cette situation traduit une certaine incapacité de la cellule productrice d'insuline à s'adapter à une sur-demande liée à une insulino-résistance. Ces femmes ayant présenté un diabète gestationnel doivent être suivies et assujetties à une lutte contre les divers facteurs favorisant l'apparition du diabète.

Malheureusement, pendant de nombreuses années la communauté médicale n'arrivait pas à standardiser les pratiques de dépistage du diabète gestationnel. Chacun faisait comme sa propre expérience ou ses moyens le lui suggéraient. Certaines maternités pratiquaient un dépistage systématique chez toutes les femmes enceintes, tandis que d'autres avaient mis en place des pré-tris. Il en découlait une mauvaise connaissance épidémiologique du problème mais surtout des rapports coût–efficacité très dissemblables. Pour certaines équipes le surinvestissement pour cette activité était pris au détriment d'autres activités, pour d'autres le dépistage était très inefficace. Heureusement, cette époque est révolue. La publication de l'étude HAPO (*hyperglycemia adverse pregnancy outcome*, 2008) qui montrait un continuum entre le degré des anomalies de la glycorégulation et l'incidence des complications obstétricales a confirmé qu'il fallait établir un plan de dépistage du diabète gestationnel. Un consensus international a été publié et repris ensuite par nos propres sociétés savantes d'obstétrique (Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF) et de diabétologie (Société francophone du diabète – SFD). La politique choisie est un dépistage systématique ciblé sur les facteurs de risque. En

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

effet, il existe un profil particulier qui expose à cette complication de la grossesse. Beaucoup de ces facteurs de risque sont d'ailleurs ceux que l'on retrouve dans le diabète de type 2 : antécédents familiaux de diabète, surpoids ou obésité, âge gestationnel avancé, antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie, mais aussi syndrome des ovaires polykystiques, origine ethnique amérindienne ou asiatique, petite taille, petit poids de naissance, grossesses multiples. La pratique régulière d'une activité physique est au contraire protectrice. Il est important que le généraliste puisse prévenir les patientes concernées qu'elles sont exposées au diabète gestationnel et que ce risque pourra être parfaitement géré par des examens obligatoires et des conduites simples appropriées pendant la grossesse. Cette préparation évitera les conséquences psychologiques d'une déclaration tardive du diagnostic.

Recommandations pour le dépistage du diabète gestationnel (encadré 22.1)

Il s'agit d'un dépistage ciblé et non systématique qui nécessite l'identification des principaux facteurs de risque :

- antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 2 ;
- âge maternel supérieur ou égal à 35 ans ;
- IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 ;
- antécédents personnels de diabète gestationnel et/ou de macrosomie fœtale.

Encadré 22.1 Plan d'action contre le diabète gestationnel

Dépistage

- Identification des femmes à risque :
  - antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 2 ;
  - âge maternel ≥ 35 ans ;
  - IMC ≥ 25 kg/m^2 ;
  - antécédents personnels de diabète gestationnel et/ou de macrosomie fœtale.
- Diagnostic :
  - glycémie à jeun au 1er trimestre : diabète gestationnel si glycémie > 0,92 g/L, diabète avéré si glycémie > 1,26 g/L ;
  - HPO (75 g de glucose) à 24–28 SA : diabète gestationnel si glycémie 0 > 0,92 g/L ou glycémie 60 > 1,80 g/L ou glycémie 120 > 1,53 g/L ;
  - HPO de rattrapage possible au 3e trimestre si oubli ou apparition d'une macrosomie fœtale.

Conséquences thérapeutiques

- Mesures hygiéno-diététiques.
- Autocontrôle glycémique avec pour objectifs thérapeutiques : glycémie à jeun < 0,95 g/L et glycémie post-prandiale < 1,20 g/L.
- Passage à l'insuline si les objectifs ne sont pas atteints.

À plus long terme

- Surveillance des glycémies dans le post-partum immédiat.
- HPO classique 6 à 8 semaines après l'accouchement.
- Mise en place de conduites de surveillance et de prévention du risque de diabète de type 2 sur la vie entière.

Au cours du 1er trimestre, en présence de l'un de ces facteurs de risque, une glycémie à jeun sera réalisée. Le diabète de type 2 est défini par le seuil glycémique usuel de 1,26 g/L (7 mmol/L) et, de manière consensuelle, il a été décidé de fixer la limite du diabète gestationnel à 0,92 g/L (5,1 mmol/L). L'HbA1c n'a pas lieu d'être réalisée sauf si un diabète de type 2 est diagnostiqué. Elle permettra alors d'évaluer le niveau d'équilibre au moment de la conception. Pour les femmes à risque mais jugées normales à ce stade, on programmera, à 24–28 semaines d'aménorrhée, une épreuve d'hyperglycémie provoquée réalisée à jeun et comportant 75 g de glucose avec trois prélèvements glycémiques à T0, T60 et T120 minutes. Un diabète gestationnel sera diagnostiqué si au moins l'une de ces valeurs est supérieure ou égale aux limites respectives : T0 : 0,92 g/L (5,1 mmol/L) ; T60 : 1,80 g/L (10 mmol/L) ; T120 : 1,53 g/L (8,5 mmol/L).

Il est prévu des conduites de rattrapage. Si une femme à risque a échappé à l'HPO, on doit la réaliser au 3e trimestre. Si une femme jugée non à risque développe cependant une macrosomie (> 97e percentile) ou un hydramnios, elle devra être soumise au dépistage du diabète gestationnel.

Conséquences thérapeutiques

En cas de diabète gestationnel, des mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place en première intention. La patiente fractionnera ses prises alimentaires en trois repas principaux et deux à trois collations. La part des glucides dans l'alimentation sera entre 40 et 50 %. Pour les femmes obèses, une restriction calorique peut être envisagée, mais la ration quotidienne ne doit jamais descendre au-dessous de 1 500 calories pour ne pas provoquer de cétose susceptible de retentir sur les capacités de développement cognitif de l'enfant. L'intervention d'une diététicienne pour expliquer ce régime est hautement souhaitable. La pratique régulière d'une activité physique douce (environ 30 min, 2 à 3 fois par semaine) est conseillée.

L'efficacité de ce traitement ne peut être jugée que sur la surveillance glycémique capillaire (l'HbA1c ou la fructosaminémie ne fournissent pas la réactivité souhaitée). La patiente devra être équipée pour surveiller quotidiennement ses glycémies à jeun et post-prandiales (trois prélèvements chez les femmes au régime seul, quatre à six pour les femmes sous insuline). Les objectifs thérapeutiques sont une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/L et post-prandiale inférieure à 1,20 g/L. Si ces objectifs ne sont pas atteints en 7 à 10 jours, il convient de passer à l'insuline (à moins que la contre-indication officielle de la metformine soit levée d'ici la publication de cet ouvrage). On choisira plutôt un schéma « basal–bolus » avec des insulines rapides aux repas et une insuline intermédiaire ou un analogue lent le soir.

Nous ne décrirons pas la surveillance obstétricale qui relève de cette spécialité. Il semble qu'une maternité de proximité soit envisageable sauf s'il existe une prématurité, des malformations ou une anomalie sévère de la croissance fœtale (macrosomie ou retard de croissance intra-utérine). L'insuline pourra être arrêtée pendant le travail si la glycémie est inférieure à 1,44 g/L du fait du risque important d'hypoglycémies dans cette période.

Conduites après la délivrance

On pratiquera une surveillance des glycémies dans les jours qui suivent l'accouchement, pour s'assurer que le diabète a bien disparu. En fonction du niveau de risque (notamment le besoin d'insuline pendant la grossesse, l'obésité, les critères ethniques…), on préviendra la patiente du risque ultérieur de diabète de type 2, des moyens de le prévenir (surveillance du poids et activité physique) et des moments où il faudra mesurer la glycémie (variation pondérale, ménopause, traitement hyperglycémiant…). La pilule n'est pas contre-indiquée en cas d'antécédent de diabète gestationnel. Il est prévu dans les recommandations de faire pratiquer, chez les femmes qui ont présenté un diabète gestationnel, une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale à 6–8 semaines, au moment de la visite post-natale, et des glycémies tous les 3 ans pendant 25 ans. C'est un des mérites du dépistage structuré du diabète gestationnel puisqu'il permet de mettre en place des mesures préventives contre le diabète de type 2. Une étude d'économistes de la santé a montré que le coût important du dépistage du diabète gestationnel n'est vraiment justifié que si on lui adjoint cette politique préventive.

Grossesse chez une femme diabétique

Programmation de la grossesse

La grossesse chez une femme diabétique se prépare à l'avance grâce à une information claire des patientes sur l'incidence du diabète sur le cours de la grossesse et sur la nécessité d'une programmation de celle-ci afin d'en limiter au maximum les risques. Malheureusement, cette programmation peine à devenir la règle. Elle n'est constatée que dans 60 % des grossesses survenant chez les femmes souffrant de diabète de type 1 et dans 10 % des cas pour le diabète de type 2. Il est donc nécessaire de renforcer notre action pour améliorer ces chiffres.

Ceci passe par l'information des femmes, même en amont de tout désir de grossesse. Il faut aborder avec elle le risque de diabète pour leur descendance au demeurant très faible (3 % pour le diabète de type 1), la nécessité d'obtenir le meilleur équilibre glycémique possible non seulement pendant toute la grossesse mais aussi au moment de la conception pour limiter le risque de malformations. Il faut leur expliquer qu'elles seront prises en charge par une équipe pluridisciplinaire (généraliste, diabétologue, obstétricien, sage-femme, diététicienne…) pendant toute la grossesse, qu'elles devront être adressées à une maternité disposant d'une unité de néonatologie (niveaux IIa, IIb et III) et qu'à ce prix on peut espérer dans la plupart des cas un accouchement à terme par les voies naturelles. Elles pourront allaiter leur enfant. Ce pronostic heureusement très satisfaisant n'est obtenu que parce que la grossesse chez une patiente diabétique est toujours considérée comme une « grossesse à risque » avec la prise en charge exigeante qui va avec.

Quand il existe un désir de grossesse du couple, il faut mettre en place un programme préconceptionnel. Le contrôle glycémique doit être amélioré au maximum, en passant éventuellement à une insulinothérapie intensifiée ou la mise en place d'une pompe à insuline. Le recours au diabétologue est souhaitable. Un bilan des complications doit être réalisé (FO ou rétinographe, créatinine et microalbuminurie). Pour les femmes âgées ou les diabètes de longue durée d'évolution, un bilan cardiovasculaire est aussi justifié. Certaines complications doivent être traitées préalablement à la grossesse (photocoagulations au laser pour une rétinopathie préproliférative ou proliférante, revascularisation d'une coronaropathie). Le feu vert pour la mise en route de la grossesse sera donné par le médecin ou le diabétologue si l'équilibre glycémique est satisfaisant et s'il n'existe pas de complications préoccupantes. L'insuffisance rénale chronique avancée et la coronaropathie instable et/ou non revascularisée sont des contre-indications à la grossesse. Enfin, on mettra à profit cette période préconceptionnelle pour instaurer une prévention des malformations du tube neural (acide folique 5 mg/j à prolonger ensuite tout le 1er trimestre), instituer un traitement anti-agrégant par aspirine chez les patientes à risque d'éclampsie (néphropathie, HTA, rétinopathie) et arrêter les médicaments contre-indiqués par la grossesse comme les antidiabétiques oraux, les IEC, les sartans et les hypolipidémiants. On mettra à profit cette circonstance pour revoir tous les éléments de l'éducation : prévention de la cétose et des hypoglycémies, algorithme d'adaptation des doses, gestes thérapeutiques et de surveillance, prescription de glucagon, formation du conjoint…

Risques de la grossesse chez une femme diabétique

Risques pour l'enfant

La grossesse chez une femme diabétique expose le fœtus à de nombreux risques qui sont tous liés à la qualité du contrôle glycémique.

Pendant la période de l'organogenèse (huit premières semaines), un mauvais équilibre favorise les malformations. Ainsi, une HbA1c supérieure à 8 % au début de la grossesse est associée à un taux de malformation de 8,3 % (*versus* 2,5 % chez les femmes bien équilibrées et environ 2 % dans la population non diabétique). La programmation de la grossesse et l'équilibration préconceptionnelle sont parfaitement justifiées par ces chiffres. Le taux d'avortement spontané précoce est aussi augmenté, certains étant secondaires à des malformations létales. Pendant le reste de la grossesse, le fœtus peut être exposé à une souffrance liée soit au désordre métabolique quand l'équilibre est imparfait, soit à des altérations vasculaires dues à l'angiopathie diabétique ou à la toxémie gravidique. Les souffrances chroniques sont sources d'hypotrophie fœtale et les épisodes aigus peuvent nécessiter une extraction en urgence.

La macrosomie (poids de naissance supérieur à 4,000 ou 4,500 kg à terme ou bien poids supérieur au 90e percentile pour l'âge gestationnel) est liée au fait que le glucose passe facilement du sang maternel vers celui du fœtus entraînant une hyperplasie insulaire et un hyperinsulinisme fœtal. La macrosomie, outre le fait qu'elle témoigne d'un contrôle insuffisant du diabète, peut entraîner des incidents au moment de l'accouchement (dystocie des épaules). Elle peut aussi annoncer des complications post-natales comme les hypoglycémies. À l'inverse, il peut aussi exister des cas d'hypotrophie, notamment quand la mère présente un diabète multicompliqué.

Les enfants nés de mère diabétique, dont la maladie a été mal contrôlée pendant la grossesse, sont plus fragiles (le classique « colosse aux pieds d'argile »). On décrit une fréquence accrue d'hypoglycémies, d'hypocalcémie, d'ictère néonatal. En cas de prématurité, il existe un risque de détresse respiratoire. Ainsi, la mortalité périnatale, bien que nettement améliorée ces dernières années par la qualité de la prise en charge, reste supérieure à celle des grossesses hors contexte de diabète. C'est la raison qui fait que l'accouchement d'une patiente diabétique enceinte exige une maternité de niveau élevé.

Risques pour la mère

La grossesse, bien qu'elle induise un état d'insulino-résistance, modifie modérément les besoins insuliniques des diabétiques de type 1. Ils baissent légèrement pendant le 1er trimestre, causant une propension aux hypoglycémies. Ils augmentent au cours du 3e trimestre. Dès la délivrance, les besoins insuliniques s'effondrent transitoirement pour revenir ensuite au niveau d'avant la grossesse. Le risque d'hypoglycémies est légèrement accru au cours de l'allaitement maternel.

Le diabète est un facteur de risque d'éclampsie. La toxémie gravidique sera d'autant plus à craindre que le diabète est mal équilibré, ancien ou compliqué, ou qu'il existait une hypertension artérielle préalable.

Si les complications du diabète ont été stabilisées avant la grossesse, cette dernière aura peu d'influence sur leur évolution.

Conduite à tenir

Ces complications potentielles et les exigences de bon contrôle glycémique doivent faire considérer cette grossesse comme « à risque ». Le suivi est assuré conjointement par le diabétologue et l'obstétricien à un rythme, en général, mensuel. On n'hésitera pas à hospitaliser rapidement la patiente dans le cas d'un déséquilibre qui se pérennise ou d'un incident obstétrical. L'acidocétose est particulièrement à éviter, car elle peut entraîner la mort *in utero* du fœtus.

Sur le plan diabétologique, le traitement insulinique intensifié « basal–bolus » sera assuré par des injections multiples d'insuline (les divers analogues ont l'AMM pour la grossesse) ou le port d'une pompe à insuline. Cette dernière option, très intéressante par sa flexibilité, nécessite néanmoins un effort particulier pour l'éducation de la patiente, du fait du risque d'acidocétose augmenté par ce mode de traitement. L'autocontrôle glycémique doit être multiplié (> 6/jour) avec un contrôle systématique de la cétonurie ou de la cétonémie en cas d'hyperglycémie. Les algorithmes d'adaptation des doses seront plus serrés pour éviter toute excursion glycémique. Les objectifs glycémiques à atteindre sont des glycémies à jeun entre 0,60 et 0,90 g/L et des glycémies post-prandiales inférieures à 1,20 g/L. L'HbA1c et/ou la fructosaminémie sont habituellement dosées à chaque visite, mais on se souviendra que ces marqueurs d'équilibre manquent de réactivité pour décider des modifications thérapeutiques. Il convient aussi de suivre la prise pondérale, de rechercher des œdèmes et de prendre la tension artérielle. Le dépistage d'une infection urinaire est fait régulièrement. On surveillera aussi les complications spécifiques du diabète chaque trimestre (micro-albuminurie, FO ou rétinographie).

Sur le plan obstétrical, le suivi est mensuel jusqu'à la 24e semaine d'aménorrhée. À partir de cette date, le rythme passe à une consultation tous les 15 jours. La première consultation est importante, surtout si la grossesse n'était pas programmée. C'est un moment privilégié pour expliquer à la patiente le déroulement des soins tout au long de la grossesse, les risques et les moyens d'y remédier, et pour réaliser l'analyse du chiffre d'HbA1c et de ses conséquences possibles sur la grossesse et le fœtus, le bilan habituel de déclaration de la grossesse (test de grossesse, sérologies toxoplasmose et rubéole) et la prescription d'une échographie de datation. Le suivi mensuel reste essentiellement clinique (poids, tension, hauteur utérine, circonférence abdominale…). Une échographie sera réalisée entre la 11e et la 15e semaine. Elle sera répétée en cas de déséquilibre glycémique important. À la 24e semaine, le suivi est plus rapproché. Une échographie avec Doppler utérin est réalisée. À partir de la 32e semaine, le suivi clinique et l'enregistrement du rythme cardiaque sont effectués 1 à 2 fois par semaine au besoin par une sage-femme au domicile. En l'absence de complications, l'accouchement est programmé pour 38–39 SA. Dans la mesure du possible, l'accouchement par voie basse est privilégié mais la césarienne peut être décidée pour toute raison concernant l'état du fœtus, le déroulement de la grossesse, la morphométrie du bassin, un utérus cicatriciel, la facilité d'équilibre… La césarienne reste cependant plus fréquente chez les femmes diabétiques. L'allaitement maternel est autorisé et même encouragé puisque certaines études suggèrent qu'un allaitement maternel de plus de 6 mois pourrait partiellement protéger l'enfant du risque de diabète de type 1 ultérieur. La pompe à insuline peut rendre l'équilibre plus facile pendant cette période. Les antidiabétiques oraux sont interdits en cas d'allaitement au sein.

Contraception

On ne peut pas parler de programmation de la grossesse chez la femme diabétique si l'on n'organise pas la contraception dans les périodes de préparation. Les pilules œstroprogestatives peuvent être utilisées chez des femmes jeunes, sans complications, non fumeuses et dont le diabète est relativement bien équilibré. Les dispositifs utérins sont aussi une possibilité, même chez la nullipare, si les œstroprogestatifs sont mal supportés ou relativement contre-indiqués par l'existence de complications métaboliques (hypertriglycéridémie) ou vasculaires. Chez certaines femmes, des contraceptions progestatives soit micro- soit macrodosées peuvent être proposées. Les nouveaux dispositifs de contraception par patch (œstroprogestatifs), implants (progestatifs) ou anneau vaginal (œstroprogestatifs) sont aussi envisageables. Le choix du mode de contraception dépend de l'ancienneté du diabète, de l'existence ou non de complications, de la parité, du mode de vie (tabagisme, sexualité), d'éventuelles contre-indications gynécologiques, nutritionnelles ou métaboliques. Une surveillance clinique et métabolique est nécessaire.

Bibliographie

Benchimol M, Cosson E, Faure C, et al. Comparison of two routine screening strategies for gestational diabetes mellitus : the experience of Jean-Verdier Hospital. Gynecol Obstet Fertil 2006 ; 34 : 107–14.

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique. Diabète gestationnel. CNGOF ; décembre 2010. En ligne, www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf.

Gerardin P, Boumahni B, Choker G, et al. Twin pregnancies in southern Reunion Island : a three-year cross-sectional study of risk factors and complications. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006 ; 35 : 804–12.

HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 ; 358(19) : 1991–2002.

Kerlan V. Postpartum and contraception in women after gestational diabetes. Diabetes Metab 2010 ; 36(6 Pt 2) : 566–74.

Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria : a retrospective study on pregnancy outcome. Diabet Med 2011 ; 28(9) : 1074–7.

Le Percq J, Timsit J. Diabète prégestationnel et grossesse. In : Grimaldi A, editor. Traité de diabétologie. 2e éd. Paris : Médecine Sciences/Flammarion ; 2009. p. 835–46.

Vendittelli F, Riviere O, Crenn-Hebert C, et al. Audipog perinatal network. Part 1 : principal perinatal health indicators, 2004–2005. Gynecol Obstet Fertil 2008 ; 36 : 1091–100.

Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, et al. Screening for gestational diabetes mellitus : are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Cost-Effective ? Diabetes Care March 2012 ; 35 : 529–35.

Diabète aux âges extrêmes

PLAN DU CHAPITRE

Diabète de l'enfant et de l'adolescent

Rachel Reynaud

Épidémiologie du diabète de type 1 de l'enfant

Le diabète de type 1 est une maladie chronique représentant 5 à 10 % de l'ensemble des diabètes. Chez l'enfant, il correspond en fréquence à la deuxième maladie chronique sévère, seul l'asthme a une prévalence plus élevée parmi les enfants d'âge scolaire. Le diabète de type 1 d'origine auto-immune domine largement les étiologies. La révélation d'un diabète augmente avec l'âge pour atteindre un maximum dans la tranche d'âge 10–14 ans pour ensuite décroître progressivement dans la deuxième moitié de la deuxième décennie. Cependant les études d'incidence montrent une évolution de la dispersion de l'âge d'apparition du diabète dans la population pédiatrique. Elles définissent le début du diabète de type 1 à la date de la première injection d'insuline, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic étant variable. Elles montrent actuellement une augmentation d'incidence selon les pays, le groupe d'âge et la saison.

La variation d'incidence est importante selon les pays et répond en Europe à un gradient décroissant Nord–Sud, à l'exception de la Sardaigne. Les incidences les plus faibles (< 1/100 000/an) sont observées en Chine (0,1/100 000/an) et en Amérique du Sud. Les incidences les plus fortes (> 20/100 000/an) sont observées en Finlande (64/100 000/an), Sardaigne, Suède, Norvège, Portugal, Royaume-Uni, Canada, Nouvelle-Zélande. Les populations des autres pays européens ont des incidences intermédiaires (entre 5 et 20/100 000/an). Cependant, au sein du même pays, l'incidence peut varier selon les origines ethniques : ainsi aux États-Unis, l'incidence du diabète dans la population d'origine caucasienne est de 30 pour 100 000 et dans les populations afro-américaines et hispaniques de 15 à 20 pour 100 000. En Europe, l'incidence montre une étroite corrélation avec la fréquence des gènes HLA de susceptibilité dans la population générale.

Cette incidence varie également selon les années et le groupe d'âge. Toutes les études épidémiologiques s'accordent pour montrer que le nombre d'enfants devenant diabétiques chaque année augmente dans pratiquement tous les pays où un registre est mis en œuvre. Cette augmentation est en moyenne de 3 à 5 % l'an : 3,2 % en Europe, 4 % en Asie, 5,3 % aux États-Unis. Cette croissance est d'autant plus forte que l'incidence du diabète est plus faible initialement. L'augmentation de l'incidence la plus forte a été observée dans le groupe d'âge le plus jeune (0–4 ans), elle est plus modérée dans le groupe d'âge 10–14 ans. Pour certains épidémiologistes, il y aurait ainsi un rajeunissement de l'âge d'apparition du diabète. Ainsi le nombre d'enfants de moins de 5 ans devenant diabétiques a doublé en 30 ans dans de nombreux pays.

Une variation saisonnière est enfin bien décrite avec une augmentation du nombre de nouveaux cas au début de l'hiver.

En France métropolitaine, l'incidence actuelle du diabète est autour de 15/100 000/an, l'augmentation de l'incidence au cours de la dernière décennie a été de 3 à 4 % par an. Actuellement, 1 800 enfants de moins 15 ans deviennent diabétiques en France chaque année. Le nombre moyen de nouveaux cas en France entre les périodes 1997–2001 et 2004–2008 était respectivement de 1 200 et 1 600 par an[1]. L'augmentation d'incidence est plus marquée pour les enfants les plus jeunes dans la tranche des 0–4 ans. Le nombre d'enfants de moins de 15 ans souffrant d'un diabète est passé de 7 866 enfants en 2005 à 9 669 enfants en 2009 soit une augmentation moyenne de 5,25 % par an sur 4 ans[2]. La répartition par tranche d'âge s'est donc modifiée entre 1997 et 2010 : la tranche 0–4 ans a augmenté de 21 à 26 %, celle de 5–9 ans de 31 à 35 %, alors que la tranche d'âges 10–14 ans a diminué de 48 à 39 %[3].

Au total, le diabète insulino-dépendant est une affection devenant de plus en fréquente en âge pédiatrique et débutant de plus en plus tôt. Il y a tout lieu de penser que cette augmentation va continuer pour la prochaine décennie. Le

1 Source Éco-santé régions et départements 2010, régime général.
2 Source Éco-santé régions et départements 2010, régime général.
3 Source Éco-santé régions et départements 2010, régime général et données AJD 2010–2011 sur 1 000 enfant.

nombre de nouveaux cas passerait en Europe de 15 000 en 2005 à 25 000 en 2020 et le nombre total d'enfants de moins de 15 ans ayant un diabète passerait de 94 000 en 2005 à 160 000 en 2020[4]. Les données françaises disponibles ne permettent pas de penser que la France échappera à cette augmentation.

Classification actuelle des diabètes de l'enfant

La classification des différents types de diabètes de l'enfant répond à la même classification que celle des adultes. Elle s'appuie sur le travail d'experts, réalisé sous l'égide de l'*American Diabetes Association* (ADA), selon les caractéristiques étiologiques.

Le diabète de type 1 auto-immun représente dans plus de neuf cas sur dix, l'étiologie du diabète de l'enfant et nous l'aborderons dans les différents titres ci-après.

Nous ne détaillerons pas l'ensemble des autres formes de diabètes susceptibles de survenir dans l'enfance. Nous insisterons seulement sur les cas où une étude génétique familiale peut s'avérer nécessaire et/ou il est possible de remettre en cause le traitement insulinique.

Diabète néonatal permanent

Il constitue une particularité pédiatrique dont le diagnostic est difficile et l'insulinothérapie en première intention nécessaire. Il se distingue du diabète néonatal transitoire par sa persistance au-delà de la 12e semaine de vie. Les progrès géniques récents ont permis de décrypter les mécanismes physiopathologiques du diabète néonatal permanent et de modifier la prise en charge thérapeutique des nourrissons. En effet, le diabète néonatal permanent est le plus souvent secondaire à une anomalie d'excrétion de l'insuline par défaut d'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants de la cellule β de Langerhans, sans altération des capacités de synthèse ni de stockage de l'insuline. Les sulfamides hypoglycémiants ont la capacité de corriger le défaut de fonctionnement de ces canaux, de rétablir ainsi l'insulino-sécrétion et de permettre un sevrage d'insuline. Le diagnostic génique réalisé à partir d'une forme néonatale a d'autre part pu expliquer des formes familiales de diabète de type 1 non auto-immun : ces patients adultes ont pu être alors traités par sulfamides hypoglycémiants après, parfois, plusieurs décennies d'insulinothérapie.

MODY-3

L'anomalie de HNF-1α est la forme monogénique la plus fréquente, selon une transmission autosomique dominante. Elle est caractérisée par un contexte familial de diabète sur plus de trois générations, un diagnostic entre 5 et 40 ans et une variabilité phénotypique importante pouvant réunir dans un même pédigrée une intolérance glucidique initiale, un diabète de type 2 ou un diabète de type 1 révélé par un syndrome cardinal. Cependant la prise en charge thérapeutique ne doit pas être tardive car ces patients présentent une évolution vers les complications aiguës et chroniques similaire au diabète de type 1. Une inactivation biallélique somatique de HNF-1α a été associée à des hépatocarcinomes et à une adénomatose hépatique. L'association entre le diabète et ces tumeurs a été rarement rapportée mais pourrait justifier d'une surveillance échographique spécifique.

MODY-2

L'anomalie de glucokinase constitue une forme monogénique d'intolérance glucidique chez l'enfant, diagnostiquée lors d'un bilan biologique réalisé pour un autre motif. Les patients présentent une hyperglycémie à jeun persistante mais stable, l'HbA1c reste à la limite supérieure de la valeur normale dans un contexte familial de diabète de type 2 ou d'intolérance glucidique. L'évolution vers les complications aiguës et chroniques est rare. Exceptionnellement, la présence en double exemplaire d'une mutation du gène de la glucokinase entraîne un diabète néonatal insulino-dépendant.

Diabète de type 2

Ce type de diabètes est devenu un problème de Santé publique mondiale dans la population adulte. En pédiatrie, il reste cependant de diagnostic difficile et discuté selon la zone géographique : la prévalence de l'obésité ayant fortement augmenté au cours de la dernière décennie, certains adolescents obèses peuvent être diagnostiqués à tort comme diabétique de type 2, alors qu'ils développent un diabète de type 1 auto-immun. Inversement, ce diagnostic peut être méconnu car cette entité a été récemment décrite dans la population pédiatrique et reste très minoritaire par rapport au diabète de type 1. Aussi, à partir d'études concernant différentes populations ethniques, il apparaît que le diabète de type 2 n'est pas rapporté avant l'adolescence, que l'enfant soit obèse ou non. À partir de l'adolescence, les deux diagnostics peuvent être envisagés chez les adolescents obèses en fonction de leur origine ethnique et de l'association à des paramètres cliniques et biologiques d'insulino-résistance (*acanthosis nigricans*, hyperandrogénie, dyslipidémie). Les groupes ethniques les plus exposés sont les Afro-américains, les Hispano-américains, les Asiatiques et les habitants des îles du Pacifique. En Europe, le diabète de type 2 affecte moins de 10 % des adolescents diabétiques et obèses.

Ainsi, en tenant compte de l'augmentation de l'incidence de toutes les formes de diabètes depuis le début des années 2000, une projection de l'évolution de la prévalence des deux types de diabètes en 2050 chez les moins de 20 ans a été récemment réalisée : la prévalence mondiale du diabète de type 1 augmenterait d'environ 180 000 enfants en 2010 à 590 000 en 2050, avec une forte augmentation chez les plus jeunes et/ou dans les groupes ethniques exposés ; la prévalence du diabète de type 2 augmenterait d'environ 23 000 en 2010 à 84 000 en 2050. Le diabète de type 2 reste donc une cause peu fréquente de diabète de l'enfant.

Le traitement en première intention de cette rare forme de diabète dépend de la symptomatologie initiale, de la sévérité de l'hyperglycémie et de la présence ou non d'une cétose, voire d'une acidocétose. Dans ce dernier cas, une insulinothérapie première sera instituée puis relayée par une prise en charge diététique, une augmentation de l'activité physique et de la metformine. En absence de symptômes, le traitement médicamenteux par metformine ne sera introduit qu'en deuxième intention. On ne saurait insister sur la nécessité de la surveil-

[4] Source Eurodiab.

lance étroite de la tension artérielle, de la micro-albuminurie et des paramètres lipidiques dans cette population.

Le diabète de type 1 auto-immun constitue plus de 90 % des causes de diabète de l'enfant, nous allons donc nous intéresser à présent à la prise en charge des enfants avec ce type de diabètes.

Le mot clé de la prise en charge du diabète de l'enfant est l'**insulino-dépendance**. Contrairement aux patients adultes, il s'agit donc d'une **urgence diagnostique et thérapeutique** qui ne saurait supporter un retard de prise en charge par réalisation d'examens biologiques inappropriés en laboratoire de ville.
La présence d'une glycosurie doit imposer une consultation spécialisée rapide en absence de cétonurie et une hospitalisation en urgence en présence d'une cétonurie.

Diabète de type 1 de l'enfant

Phases évolutives du diabète de type 1

Le diabète de type 1 évolue classiquement en quatre phases : une phase préclinique, les signes révélateurs du diabète, une rémission partielle également appelée « lune de miel », puis une dépendance chronique à l'insuline.

Phase préclinique

Le diabète préclinique correspond aux mois ou années qui précèdent la survenue des signes cliniques et pendant lesquelles les anticorps anticellules β peuvent être détectés, reflétant l'insulite infraclinique en cours d'évolution.

Ces anticorps sont les anticorps anti-îlots (ICA), anti-décarboxylase de l'acide glutamique (isoforme GAD-65), anti-IA2 (également appelés ICA-512 ou tyrosine phosphatase), anti-insuline (IAA) et, plus récemment rapportés, les anticorps anti-ZnT8. La place de ces derniers anticorps dans la stratégie d'analyse des marqueurs d'auto-immunité n'est pas encore clairement établie, notamment pour les enfants les plus jeunes ; ils peuvent aider au diagnostic de diabète de type 1 lorsqu'un seul des autres anticorps est retrouvé.

Par ailleurs, le groupage HLA détermine un terrain de susceptibilité ou de protection vis-à-vis du risque de développer un diabète de type 1. Ainsi ont été définis deux haplotypes de susceptibilité (HLA DR3 – DQA1*0501 – DQB1*0201 et HLA DR4 – DQA1*0301 – DQB1*0302) et un de protection (HLA DR2 – DQA1*0102 – DQB1*0602).

Ainsi la présence d'une auto-immunité anti-îlots peut être transitoire et l'augmentation d'un seul anticorps a peu de valeur pronostique. Par contre, l'absence d'un HLA protecteur et l'association de deux auto-anticorps confèrent un risque de 25 à 50 % de développer un diabète dans les 5 ans suivants.

À partir de ces données, un risque relatif d'apparition d'un diabète de type 1 a été calculé pour les différents membres de la famille :

- risque dans la population générale 0,4 % ;
- apparenté de 1er degré 5 % ;
- deux parents diabétiques 30 % ;
- apparenté de 1er degré avec HLA identique 12 % ;
- apparenté de 1er degré avec HLA identique et DR3 ou 4 16 % ;
- jumeaux 50 % ;
- jumeaux DR3 ou 4 70 %.

Cette phase préclinique fait l'objet de toutes les attentions en termes de recherche afin d'essayer de préserver la capital non lésé d'îlots. Actuellement, aucun des protocoles développés n'a permis de suspendre le mécanisme lésionnel à ce stade.

En absence de thérapeutique permettant d'empêcher l'apparition d'un diabète de type 1 pour une personne prédisposée, il n'est pas recommandé actuellement de réaliser un groupage HLA, ni des dosages d'anticorps aux membres de la famille de l'enfant diabétique.

Il est important de rappeler les signes d'appel de la phase clinique pour permettre une prise en charge précoce dans le cadre d'une récurrence familiale.

Phase clinique

La présentation clinique est variable allant de symptômes stéréotypés, auxquels le médecin traitant doit prêter attention, jusqu'à une situation clinique menaçante mettant en jeu le pronostic vital. La rapidité d'évolution entre les deux situations cliniques est d'autant plus courte que l'enfant est jeune, avant l'âge de 2 ans.

Le syndrome cardinal comprend :

- une polyurie (ou une énurésie secondaire) : elle est retrouvée dans plus de 96 % des cas et évolue pour les trois quarts des patients depuis plus de 2 semaines ;
- une polydipsie ;
- une asthénie ;
- un amaigrissement inexpliqué : il est souvent sous-estimé chez les patients obèses et constitue un critère de gravité corrélé au degré de déshydratation et de catabolisme (fonte musculaire, perte du tissu adipeux).

Le diagnostic de diabète peut alors être réalisé au cabinet sans attendre, par la mesure d'une glycémie capillaire éventuellement associée à une mesure de l'acétonémie capillaire ou, plus simplement, la réalisation d'une bandelette urinaire sur une miction révélant une glycosurie éventuellement associée à une cétonurie. Cette méthode diagnostique est peu coûteuse et même si elle peut paraître historique (puisqu'à l'origine de la dénomination de la maladie), elle permet de ne pas perdre de temps en analyses auprès d'un laboratoire biologique. Elle facilite l'hospitalisation immédiate de l'enfant.

La présence d'une glycosurie et d'une cétonurie est la marque d'une insulinopénie sévère et doit imposer une hospitalisation en urgence de l'enfant.

L'enfant est hospitalisé afin de confirmer le diagnostic (glycémie > 11 mmol /L) et de débuter une insulinothérapie pour prévenir ainsi la complication redoutée : l'acidocétose (pH < 7,30 ou bicarbonates < 15 mmol/L), voire l'acidocétose sévère (pH < 7,1 ou bicarbonates < 5 mmol/L) avec coma et déshydratation marquée. En France, cinq à six décès d'enfants par an sont secondaires à une acidocétose diabétique révélatrice.

Le diagnostic de diabète insulino-dépendant de l'enfant est porté au stade d'acidocétose dans 10 à 70 % des cas selon une corrélation inverse avec la prévalence du diabète de type 1 dans les pays concernés. Il convient d'insister ici sur la vigilance du médecin traitant, d'autant plus que l'incidence du diabète de type 1 en France est relativement faible.

Les critères de gravité clinique sont :

- une **déshydratation sévère** évaluée par le pourcentage de perte de poids (sévère si perte pondérale > 10 %, modérée entre 5 et 10 %), la sécheresse des muqueuses, l'hypotonie des globes oculaires, un pincement de la différentielle tensionnelle et chez les nourrissons, une hypotonie de la fontanelle ;
- des **vomissements fréquents** ou tableau pseudo-chirurgical ;
- une **polyurie continue** malgré une déshydratation ;
- une **odeur acétonémique** de l'haleine ;
- une **dyspnée de Kussmaul** : respiratoire ample avec rythme rapide donnant l'impression de soupirs ;
- des **troubles de la conscience** (désorientation, coma vigile) ;
- un **choc hémodynamique**.

La sévérité du tableau clinique est plus importante si :

- l'enfant est âgé de moins de 5 ans indépendamment du sexe (un âge inférieur à 2 ans est un critère de gravité complémentaire) ;
- le délai entre la première consultation et celle permettant le diagnostic dépasse 24 heures, par méconnaissance des symptômes, erreur diagnostique (infection urinaire, candidose, angine virale, gastro-entérite, infection respiratoire…) ou difficulté d'accès à un centre spécialisé.

La prévention de l'acidocétose au moment du diagnostic n'est pas toujours associée à l'existence d'antécédents familiaux de diabète de type 1, mais plutôt au niveau d'éducation des parents.

La diminution de la prévalence de l'acidocétose peut être obtenue par des campagnes d'information de l'ensemble de la population afin de sensibiliser aux signes d'appel. La prévalence de l'acidocétose est faible dans les pays à forte prévalence du diabète de type 1 mais aussi au décours de campagnes spécifiques. Ainsi, la prévalence des acidocétoses a été réduite dans la région de Parme de 78 à 12,5 % en 8 ans. Une campagne similaire a été initiée en France par l'association Aide des jeunes diabétiques (AJD) en 2010 et se poursuit actuellement (www.diabete-france.net).

Rémission partielle ou « lune de miel »

La « lune de miel » est définie par une diminution des besoins en insuline en dessous de 0,5 U/kg/jour avec une HbA1c inférieur à 7 %.

Elle débute quelques jours à quelques semaines après le début de l'insulinothérapie. Sa durée varie de quelques semaines à quelques mois. La « lune de miel » est d'autant plus courte que l'enfant est jeune ou qu'il a présenté une acidocétose inaugurale.

Pendant cette période, les variations alimentaires ou d'activité physique ne sont pas associées à des variations glycémiques importantes. Pour certains enfants, un arrêt transitoire d'insuline est parfois possible mais souvent une injection est maintenue sans risque, à très faible dose, pour ne pas perdre la formation acquise lors de l'hospitalisation initiale.

Cependant cette période est transitoire, le patient et sa famille en doivent être informés dès le diagnostic afin de ne pas leur laisser croire à une guérison spontanée du diabète.

Dépendance chronique à l'insuline

Au décours de la « lune de miel », les besoins en insuline vont augmenter de nouveau soit de façon progressive, soit plus brutalement en cas d'infection intercurrente. L'insulinothérapie ne sera plus arrêtée constituant, à l'heure actuelle, le seul traitement vital du diabète de type 1 de l'enfant. Les protocoles de transplantation d'îlots ou de pancréas ne concernent pas les enfants par les risques vitaux qui leur sont associés ou par la néphrotoxicité des traitements immunosuppresseurs actuellement utilisés.

Les protocoles de recherche actuellement menés en pédiatrie concernent l'immunomodulation ou l'amélioration technologique des traitements par pompe à insuline avec mesure simultanée du glucose interstitiel.

Traitement

La prise en charge du diabète sucré de type 1 a connu des progrès considérables depuis un peu plus de 30 ans. Le traitement initial résidait en une injection quotidienne pour la survie, puis les modalités d'administration de l'insuline ont évolué grâce à une meilleure connaissance de la physiologie, l'avènement d'analogues de l'insuline humaine et des progrès techniques pour l'administration de l'insuline et/ou la surveillance de la glycémie au quotidien et à long terme. Le concept de traitement intensif a été décrit dans les années 1980 et son impact a pu être validé sur la réduction du risque de complications micro- et macrovasculaires. Les analogues de l'insuline ont fourni les moyens d'une insulinisation de type « basal–bolus », très proche de la physiologie.

Le but du traitement en pédiatrie est multiple. Il doit permettre d'obtenir :

- un contrôle glycémique optimal, limitant les complications vasculaires à long terme tout en évitant les épisodes récurrents d'hypoglycémies sévères ;
- un développement staturo-pondéral et cognitif satisfaisant de l'enfant ainsi qu'une bonne insertion scolaire et sociale ;
- une qualité de vie acceptable pour lui et sa famille, critère indispensable à une observance thérapeutique prolongée.

Aussi, le traitement doit permettre à l'enfant d'avoir la vie la plus normale possible malgré les contraintes quotidiennes. Il repose sur une prise en charge multidisciplinaire aidant la famille et l'enfant à la gestion de l'insulinothérapie sous-cutanée, à l'éducation nutritionnelle, à la mise en place d'une activité physique régulière et à la réalisation d'une autosurveillance glycémique.

Cet accompagnement est structuré au sein de programmes d'éducation thérapeutique de l'enfant et de sa famille.

Modalités d'administration de l'insuline

Perfusion intraveineuse

Le traitement par perfusion intraveineuse d'insuline est nécessaire en situation d'urgence (acidocétose, voir plus loin), en cas d'intolérance alimentaire majeure ou lors d'une obligation de jeun prolongé d'indication médicale ou chirurgicale. Elle sera toujours associée à une solution glucosée enrichie en électrolytes (sodium, potassium, phosphore voire magnésium). En dehors de ces situations aiguës, l'administration d'insuline sera réalisée en injections sous-cutanées à l'aide de stylos injecteurs ou d'une pompe à insuline externe.

Injections par stylo

L'injection par stylo d'insuline en pédiatrie impose des contraintes techniques différentes du traitement d'un patient adulte et dépend de l'âge du patient. En effet, les stylos à insuline utilisés devront permettre de délivrer de plus faibles doses d'insuline avec des variations en demi-unité, notamment pour les enfants pesant moins de 30 kg. Inversement chez un adolescent de plus de 50 kg, l'adaptation des doses d'insuline pourra être effectuée selon une variation de palier de 2 unités à la fois ne nécessitant alors plus une telle finesse de réglage. De même, la longueur de l'aiguille utilisée pour l'injection doit permettre une administration sous-cutanée et non intramusculaire (aiguille trop longue) ou épicutanée (aiguille trop courte). La longueur de l'aiguille prescrite doit donc tenir compte de l'épaisseur du tissu sous-cutané du patient, et être comprise entre 4 et 8 mm. Elle participe aussi à l'anticipation de la douleur à la vue de l'aiguille. Enfin, le diamètre de l'aiguille et le biseau de l'aiguille sont d'autres éléments de confort à évaluer en fonction de la dose à administrer. Cette évaluation est déterminante pour réduire la douleur à l'injection et l'apparition de zones de lipodystrophie afin d'améliorer le confort et l'observance du patient et en conséquence l'équilibre métabolique. La peur modérée à sévère des aiguilles concerne jusqu'à 75 % des enfants âgés de moins de 9 ans lors de la découverte du diabète.

Pompe à insuline externe

Depuis l'apparition des premières pompes à insuline dans les années 1980, le dispositif de diffusion a évolué notamment par une diminution de la taille des boîtiers et des cathéters, offrant la possibilité de l'utiliser chez des enfants dès le plus jeune âge. Par les caractéristiques spécifiques permettant l'administration de faibles doses, mal délivrables par les stylos ou seringues d'insuline, son utilisation est devenue le traitement de référence chez les enfants de moins de 5 ans. En 2000, en France, les modalités de prise en charge du traitement ambulatoire ont changé par l'inscription des pompes à insuline au tarif interministériel des prestations sanitaires et sociales – TIPS (arrêté du 10 novembre 2000 modifiant le titre 1er tarif interministériel des prestations sanitaires et relatif aux systèmes actifs pour perfusion à domicile). Cet arrêté a radicalement modifié l'organisation de la prise en charge du traitement par pompe à insuline en France, notamment en pédiatrie, définissant le rôle des centres initiateurs et celui des prestataires de service. Le coût et la prise en charge de la pompe à insuline sont réglementés par arrêtés publiés au *Journal Officiel*.

Le nombre de patients sous pompe a considérablement augmenté au cours des dix dernières années : le nombre d'enfants traités en France par pompe a été multiplié par neuf entre 2001 et 2007, 16 % des enfants diabétiques étaient traités par pompe en 2007. Actuellement, dans les études européennes environ 30 % des patients sont traités par pompe à insuline externe.

Les indications de traitement par pompe d'un enfant diabétique sont :

- instabilité glycémique indépendamment de la valeur de l'HbA1c ;
- équilibre métabolique non satisfaisant pour l'âge ;
- équilibre métabolique satisfaisant mais qualité de vie altérée par les injections multiples ;
- hypoglycémies sévères et récurrentes ;
- phénomène de l'aube ;
- douleur et/ou phobie des injections ;
- diabète néonatal ou du nourrisson ;
- athlètes de haut niveau ;
- grossesse de l'adolescente ;
- complications microvasculaires et/ou risques de complications macrovasculaires.

Les troubles du comportement alimentaire chez les adolescents sont pour certains des indications à la mise en place d'une pompe à insuline. Cette indication thérapeutique interviendra au décours d'une prise en charge multidisciplinaire de l'adolescent en souffrance et après définition des objectifs éducatifs et thérapeutiques.

Les contre-indications absolues sont rares en pédiatrie (maladie psychiatrique grave et rétinopathie ischémique sévère rapidement progressive ou préproliférative) mais les contre-indications relatives comprennent :

- la mauvaise observance de la gestion du traitement dans son ensemble, en incluant les consultations rapprochées, l'autosurveillance glycémique (ASG) et la surveillance des corps cétoniques ;
- l'absence de parents ou d'accompagnants formés à l'utilisation de la pompe et au diabète pendant le temps de garde des enfants d'âge préscolaire ;
- l'instabilité psychosociale dans la famille ou le problème émotionnel de l'enfant.

La sécurité et l'efficacité de la pompe à insuline externe concernant la diminution des hypoglycémies ont été largement rapportées dans la littérature. De nombreuses études ont signalé des baisses significatives d'HbA1c sous pompe à insuline externe chez l'adulte. En pédiatrie, les études randomisées comparant l'utilisation de la pompe externe aux injections multiples par stylo sont discordantes quant à l'équilibre métabolique obtenu, certaines montrant une légère supériorité de la pompe à insuline par rapport aux injections multiples par stylo, d'autres une absence de différence entre les deux systèmes d'administration du schéma « basal–bolus », mais ces études avaient souvent une durée de suivi inférieure à 1 an.

Schémas thérapeutiques

Deux schémas thérapeutiques sont utilisés en pédiatrie :

- le schéma intensifié en multi-injections, dit schéma « basal–bolus », par stylo ou par pompe à insuline ;
- Le schéma à deux temps d'injection par stylo d'insuline contenant soit des mélanges prédéfinis d'insulines soit l'injection successive d'un analogue rapide et d'un analogue semi-lent (l'utilisation de seringue à insuline tombe de plus en plus en désuétude).

Le schéma intensifié a démontré sa supériorité à long terme chez l'adulte et l'adolescent diabétique pour diminuer la survenue des complications micro- et macrovasculaires.

Schéma « basal–bolus »

Ce schéma est réalisé soit avec des injections multiples par stylo, soit par l'administration par une pompe à insuline. Les injections par stylo comprennent une administration d'analogue d'insuline rapide au moment de chaque repas (sans horaire imposé) et d'un analogue lent une fois par jour à horaire régulier. La pompe à insuline diffuse en continu

de l'insuline rapide en perfusion sous-cutanée selon un(des) débit(s) basal(-aux) préréglé(s) et le patient programme à chaque repas la dose d'insuline à injecter en bolus. Le patient pourra également réaliser des corrections d'hyperglycémie déterminée lors de la mesure des glycémies pré- voire post-prandiales.

Le schéma « basal–bolus » a comme avantage (en dehors des effets métaboliques à long terme) de n'imposer aucune contrainte d'horaire, de pouvoir moduler la dose d'analogue rapide lors de chaque repas en fonction de la glycémie préprandiale, du contenu du repas ou de l'activité physique à venir ou réalisée juste avant.

Il a comme inconvénient : la nécessité de multi-injections (quatre à cinq par jour si un goûter est pris) si le schéma est réalisé à l'aide de stylos d'insuline ; les contraintes techniques de surveillance du fonctionnement de la pompe à insuline si le schéma est réalisé avec cet appareillage ; l'intervention d'un tiers à la cantine scolaire tant que l'enfant n'a pas atteint un degré d'autonomie suffisant (maternelle et école primaire).

Schéma à deux temps d'injection

Le schéma à deux temps d'injection peut parfois présenter des avantages qu'il faudra prendre en compte en cas de difficultés de compliance au traitement et de difficultés d'encadrement de l'enfant ou de l'adolescent ; ce schéma doit être utilisé si possible de manière transitoire.

Ce schéma comprend l'injection matin et soir, d'une part, d'un analogue d'insuline rapide et, d'autre part, de détémir (analogue lent) ou d'une insuline semi-lente (NPH) si possible à 12 heures d'intervalle.

L'analogue rapide permettra l'assimilation du repas qui suit immédiatement l'injection d'insuline (petit déjeuner ou dîner) et la correction d'une éventuelle hyperglycémie déterminée lors de la mesure systématique préalable. La détémir ou l'insuline semi-lente (NPH) sera en charge de l'assimilation du déjeuner (+ 4 heures après l'injection) et du maintien d'un effet de contre-régulation des hormones hyperglycémiantes physiologiques, à distance de l'action de l'analogue rapide.

Ce schéma impose des horaires réguliers d'injection séparés de 12 heures, une alimentation standardisée au moins pour le déjeuner (la dose d'insuline ayant été prédéfinie dès le début de la matinée), et peut contraindre à une restriction de la collation du goûter compte tenu de la faible cinétique d'action de l'insuline semi-lente en fin de journée.

Il a comme avantage une absence d'injection lors du déjeuner (sous réserve d'une normoglycémie au début du repas) et une diminution des contraintes liées aux injections. La gestion de l'activité physique peut être réalisée par anticipation en modulant la dose d'insuline administrée le matin ou par modulation de l'apport alimentaire précédant l'activité physique.

Il peut être également réalisé par l'utilisation d'insulines prémélangées avec un pourcentage fixe d'insuline rapide et de NPH. Ce schéma ne permet pas la correction d'une hyperglycémie si le patient ne lui associe pas une injection d'analogue rapide supplémentaire. Ce mode de traitement est très peu utilisé actuellement.

Éducation nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle est un des éléments essentiels du traitement du diabète. L'apport alimentaire doit correspondre aux besoins métaboliques et aux dépenses énergétiques adaptés à l'âge de l'enfant et à son niveau d'activité pour permettre une croissance staturo-pondérale et un développement psychomoteur normaux. L'objectif est d'encourager de bonnes habitudes alimentaires : avoir trois repas par jour (glucides 50–55 % dont 10 % de sucres rapides, lipides 30–35 %, protéines 10–15 %) et des collations adaptées pour apporter tous les nutriments essentiels à une croissance et un développement optimaux.

Il n'y a donc pas de régime diabétique mais la pratique d'une alimentation équilibrée sans grignotage.

Il est important que toute la famille adopte le même mode de vie et accepte les changements éventuellement nécessaires pour suivre les principes de l'équilibre alimentaire.

L'alimentation quotidienne de tout individu varie en fonction de son activité physique, de son état psychologique ou de contraintes extérieures. Il est possible d'éduquer le patient et sa famille à compter les apports glucidiques au cours d'un repas selon la méthode dite de l'insulinothérapie fonctionnelle. Ce calcul est alors « traduit » en unités d'insuline à injecter pour l'apport de glucides réellement ingérés. Cette méthode lève les différentes contraintes des repas prédéfinis et permet de réduire les fluctuations glycémiques observées au cours de la journée sans modifier pour autant l'HbA1c. Elle semble être un facteur d'amélioration de la qualité de vie plutôt qu'un atout métabolique.

Les boissons sucrées et les bonbons ne sont pas interdits. Comme pour les autres enfants, ils font partie de l'alimentation possible de l'enfant diabétique et ne correspondent pas à une alimentation quotidienne. Leur ingestion doit préférentiellement être réalisée au cours d'un repas (en apéritif par exemple pour les boissons sucrées ou au cours du goûter pour les bonbons) permettant d'éviter des ascensions glycémiques brutales et doit être prise en compte dans la détermination de la dose d'insuline. Les bonbons (non chocolatés) peuvent être utilisés pour le resucrage selon une équivalence définie avec l'équipe soignante. Les boissons sucrées sont intéressantes pour le maintien de la glycémie lors d'une activité physique prolongée au-delà d'une heure.

Le goûter est un temps de repas qu'il faut organiser avec le patient et sa famille. Il permet de rythmer l'alimentation. Les collations données dans la matinée n'ont pas de justification pour les enfants diabétiques : ces enfants peuvent donc être inclus comme les autres élèves dans l'application de la directive ministérielle supprimant la collation de 10 h à l'école.

Le goûter de l'après-midi sera pris si possible entre 16 h et 17 h. Cet horaire est choisi pour éviter au maximum la nécessité d'une injection par un tiers à l'école ou une sortie prématurée de classe de l'enfant. Il est également possible d'utiliser un mélange d'insulines lors du déjeuner permettant de reproduire un deuxième pic d'insuline autour de cet horaire. La composition du goûter sera variable en fonction du schéma thérapeutique utilisé, de la pratique d'une activité physique entourant ce dernier et de la glycémie de l'enfant.

Activité physique

Les enfants qui ont un diabète de type 1 sont encouragés à avoir une activité physique régulière, car elle diminue le risque cardiovasculaire, aide à contrôler le poids et améliore la sensation de bien-être. La seule contrainte est d'adapter le schéma de traitement à l'activité physique en modulant soit les doses d'insuline, soit la quantité de glucides ingérés avant, pendant et au décours de l'activité selon sa durée, son intensité et l'heure à laquelle elle est réalisée. La réalisation de sport à risque telle que la plongée ou la boxe est contre-indiquée chez les enfants. La plongée peut être autorisée après l'âge de 16 ans sous réserve d'une formation préalable par une équipe spécialisée.

Soutien psychologique

Le diabète a un retentissement conséquent sur la vie de l'enfant et de la famille. L'acceptation de la maladie est difficile et peut engendrer des difficultés ou les majorer si elles préexistaient. La prise en charge immédiate par une équipe pluridisciplinaire spécialisée est nécessaire dès le diagnostic du diabète car des troubles préexistants vont s'aggraver. Une écoute de l'enfant et de la famille face à ces difficultés est nécessaire. Elle est un soutien au diagnostic et dans le suivi du traitement aux périodes critiques, notamment pendant l'adolescence. L'équipe pluridisciplinaire devrait avoir pour objectif d'évaluer le fonctionnement général de la famille (conflits, cohésion, adaptabilité, psychopathologie parentale) et le fonctionnement lié au diabète (communication, implication et soutien parental, rôle et responsabilité dans les comportements de soins). L'investissement parental dans l'adaptation des doses d'insuline et dans les gestes techniques s'inverse avec l'âge du patient. Le lien social est également à soutenir notamment dans l'aide fournie par les pairs : l'information et la compréhension des camarades de l'enfant ou de l'adolescent sont corrélées à un meilleur contrôle glycémique. L'ensemble de ces facteurs sont prédictifs de la qualité de la compliance et des difficultés d'adaptation au diabète.

Surveillance

Autosurveillance glycémique

Un contrôle métabolique optimal ne peut être évalué que par une surveillance fréquente et fiable de la glycémie. L'autosurveillance glycémique (ASG) est donc un outil essentiel dans la prise en charge du diabète de l'enfant et de l'adolescent pour suivre le niveau glycémique de façon instantanée à différents moments de la journée et ainsi :

- détecter les hypoglycémies et surveiller leur correction ;
- faciliter la prise en charge de l'hyperglycémie par augmentation de la dose d'insuline préprandiale injectée, voire par l'ajout d'une injection supplémentaire en dehors des repas ;
- évaluer les réponses glycémiques à l'insuline, à l'alimentation et à l'exercice physique ;
- contrôler l'évolution glycémique pendant les maladies intercurrentes.

La compréhension de ces mesures, acquise dans le cadre d'un programme structuré d'éducation thérapeutique, permet l'utilisation efficace des données de l'ASG pour améliorer l'équilibre glycémique : le patient ou sa famille doivent interpréter et utiliser les résultats obtenus pour ajuster de façon pertinente les doses d'insuline à la prise alimentaire et à l'intensité de l'activité physique programmée.

Équilibre métabolique

L'équilibre métabolique est apprécié à la fois par la détermination de l'HbA1c trimestrielle et par l'évaluation du nombre d'épisodes d'hyperglycémies sévères ou d'acidocétose (voir plus loin). La valeur de l'HbA1c est prédictive de la survenue de complications chroniques comme cela a été démontré par le DCCT. Cependant ce dernier a porté sur l'analyse de cohortes d'adultes et d'adolescents. Les résultats établis chez l'adulte ne peuvent pas être extrapolés de fait aux enfants : dans une étude multicentrique européenne Hvidoere réunissant 1 133 enfants issus de 18 centres, le schéma d'injection par des insulines prémélangées est associé à un plus mauvais contrôle métabolique, alors que les autres schémas donnent des résultats similaires sans supériorité de la pompe à insuline. Un meilleur équilibre métabolique est obtenu chez les enfants par rapport aux adolescents mais avec une importante variabilité entre les centres. Il est important de noter que les enfants ayant présenté des complications métaboliques aiguës sévères ont une moyenne d'HbA1c similaire à ceux sans complications aiguës. Cela souligne la difficulté d'interprétation de la qualité de l'équilibre métabolique exclusivement par la mesure de l'HbA1c. Ces dernières études ne permettent pas de conclure sur l'évolution vers les complications à très long terme.

Aussi, les dernières recommandations de la Société internationale du diabète de l'enfant et de l'adolescent (*International Society for pediatric and adolescent diabetes* – ISPAD) modulent les objectifs thérapeutiques en fonction de l'âge de l'enfant ; l'objectif glycémique va être plus large chez les plus petits afin d'être le moins délétère possible (avoir un équilibre glycémique correct sans augmenter le risque d'hypoglycémies aiguës sévères) :

- pour les enfants préscolaires (< 6 ans), l'HbA1c recommandée est comprise entre 7,5 et 8,5 % ;
- pour les enfants prépubères, l'HbA1c recommandée est inférieure à 8 % ;
- pour les enfants de 13–19 ans, l'HbA1c recommandée est inférieure à 7,5 %.

Complications aiguës

Deux types de complications aiguës peuvent survenir dans le diabète de type 1 : l'acidocétose et l'hypoglycémie. En dehors de la découverte du diabète souvent révélée par une acidocétose inaugurale, la survenue de ces deux complications est secondaire à une inadéquation entre la dose d'insuline administrée, l'alimentation et le niveau d'activité physique : elles ne sont jamais spontanées. Leur prise en charge comprend donc toujours une thérapeutique immédiate, puis une analyse avec le patient et sa famille des conditions de survenue pour éviter si possible une récidive.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est définie, selon le consensus de l'ADA en 2005, par une valeur glycémique inférieure à 3,9 mmol/L (0,7 g/L) pour les enfants et adultes diabétiques.

En dessous de ce seuil, une réaction de contre-régulation se produit chez un individu non diabétique pour rétablir une normoglycémie, des symptômes apparaissent en dessous de 3 mmol/L (0,54 g/L) et les troubles cognitifs en dessous de 2,7 mmol/L (0,49 g/L).

Chez le patient diabétique, une glycémie inférieure à 3,9 mmol/L l'expose à un risque d'hypoglycémies sévères avec une altération de l'action des hormones de contre-régulation essentielles à la correction spontanée de l'hypoglycémie. Il est important de rappeler que, dans les valeurs basses, la mesure de la glycémie capillaire est moins précise que dans les valeurs élevées.

La **symptomatologie des hypoglycémies** correspond à des symptômes d'activation du système adrénergique et/ou de neuroglucopénie. Les signes sont :

- tremblements, palpitations, sueurs froides, pâleur (signes adrénergiques) ;
- troubles de la concentration ou de la mémorisation, vision trouble ou double, troubles de l'élocution ou de l'audition, confusion, marche instable, troubles du comportement, cauchemar, irritabilité, pleurs inconsolables, convulsions, coma (neuroglucopénie) ;
- faim, céphalées, asthénie, nausées (non spécifiques).

L'**hypoglycémie sévère** est définie par une modification de l'état mental de l'enfant, l'empêchant de se soigner lui-même. Cet état va donc de la confusion au coma avec ou sans convulsions.

La différence entre **l'hypoglycémie légère et l'hypoglycémie modérée** a peu de raison d'être en pédiatrie, car l'intervention d'un parent est fréquente si l'enfant est jeune. L'hypoglycémie non sévère sera par contre décrite en deux types : « symptomatique » ou « asymptomatique ».

L'**hypoglycémie asymptomatique** est définie comme une glycémie inférieure à 4 mmol/L (0,70 g/L) sans signes adrénergiques ou neuropéniques. L'insensibilité aux hypoglycémies apparaît après une succession d'hypoglycémies, elles-mêmes responsables d'une diminution importante de la contre-régulation hormonale : elle survient chez des patients qui maintiennent des glycémies basses. Cette insensibilité peut être inversée si les hypoglycémies sont strictement évitées pendant 2 à 3 semaines.

Inversement, certains patients ressentent des signes adrénergiques alors que leur glycémie est supérieure à 3,9 mmol/L. Il s'agit d'une **hypoglycémie relative** observée lors d'une chute brutale de la glycémie chez des patients ayant un mauvais équilibre glycémique. Les resucrages intempestifs dans ce contexte sont délétères à l'équilibre métabolique et nécessitent en premier lieu une éducation appropriée du patient.

Les facteurs de risque d'hypoglycémies sévères de l'enfant sont :

- l'âge (petite enfance et adolescence) ;
- l'augmentation de la durée du diabète ;
- une valeur basse d'HbA1c ;
- une faible corpulence ;
- un faible niveau socio-économique ;
- des doses d'insuline élevées pour le poids de l'enfant.

Le **traitement** de l'hypoglycémie doit permettre de rétablir une glycémie à 1 g/L (5,6 mmol/L) soit par voie orale, soit par voie parentérale pour les hypoglycémies sévères.

Traitement des hypoglycémies non sévères

Le resucrage sera réalisé par voie orale et dépendra du schéma thérapeutique de l'enfant, du moment de survenue par rapport au repas, d'une pratique proche d'une activité physique et du poids de l'enfant.

Il comprendra toujours un sucre d'absorption rapide, si possible non associé à des graisses car ces dernières ralentissent la vidange gastrique.

Classiquement, le resucrage préconisé correspond à un morceau de sucre n° 4 (5 g) pour 20 kg de poids corporel de l'enfant (0,3 g/kg).

Si le resucrage est réalisé avec du fructose ou du saccharose, la dose doit légèrement être augmentée par rapport à la prise de glucose pur.

Le chocolat, le lait entier ou d'autres produits contenant des graisses doivent être évités car l'absorption du sucre est alors ralentie.

Un sucre lent peut être associé si le patient est traité par un schéma à deux injections et si l'hypoglycémie survient pendant la période d'action de l'insuline semi-lente.

Un contrôle de l'efficacité du resucrage est préconisé 15 à 30 min après par une mesure de la glycémie capillaire. En effet, il peut exister un retard dans l'amélioration des symptômes. Le renouvellement du resucrage sera réalisé si la normoglycémie n'est pas obtenue ; il ne devra pas être réitéré si les signes persistent alors que la glycémie s'est normalisée.

Traitement des hypoglycémies sévères

Il s'agit d'une urgence thérapeutique corrigée par une injection de glucagon (Glucagen®), intramusculaire ou sous-cutanée à raison de 10 à 30 µg/kg de poids.

En pratique, Glucagen® ampoule à 1 mg :

- 1/2 ampoule si poids corporel inférieur à 30 kg ;
- 1 ampoule si poids corporel supérieur à 30 kg.

Le patient doit être mis en position latérale de sécurité. En cas d'inefficacité ou d'absence de glucagon, une injection intraveineuse est justifiée : glucose IV 10 % 2 à 5 mL/kg (ne pas perfuser un soluté hyperosmolaire en IV chez les patients et l'enrichir en électrolytes).

Le patient est maintenu en position latérale de sécurité (PLS) ; dès la reprise de conscience, le patient aura un resucrage oral complémentaire ou une perfusion sera maintenue.

Adaptation du traitement au décours d'une hypoglycémie

Les parents et les enfants doivent systématiquement analyser la situation associée à l'apparition d'une hypoglycémie :

- erreur de doses d'insuline ;
- exercice physique inapproprié ou sous-estimé ;
- alimentation insuffisante ;
- présence de lipodystrophies importantes.

En l'absence de cause retrouvée, les parents doivent réduire dès le lendemain la dose d'insuline active au moment de l'hypoglycémie et augmenter temporairement le nombre d'autocontrôles pour évaluer l'existence d'hypoglycémies asymptomatiques.

Comorbidités

La maladie cœliaque et la maladie d'Addison seront recherchées lors d'hypoglycémies répétées inexpliquées par la mesure, d'une part, des anticorps antitransglutaminase et IgA totales et, d'autre part, des anticorps antisurrénale.

Préventions des hypoglycémies

Le patient et sa famille doivent connaître les situations à risque d'hypoglycémies pour les anticiper et adapter le traitement et/ou l'alimentation. Il s'agit principalement de la réalisation d'exercice physique prolongé et/ou d'intensité élevée. Cela concerne peu les enfants avant l'âge de 6 ans. Les hypoglycémies peuvent survenir pendant, immédiatement ou dans les 12 heures qui suivent l'exercice. Le patient doit débuter son exercice avec une glycémie entre 1 et 1,5 g/L. L'apport de sucre rapide sera réitéré au bout d'une heure d'activité. Les patients doivent d'autre part augmenter leur autosurveillance glycémique.

Les facteurs de risque sont :

- la présence d'hypoglycémies asymptomatiques : la recherche d'hypoglycémies diurnes mais aussi nocturnes est nécessaire;
- la survenue d'une hypoglycémie en début de nuit après une activité physique soutenue en fin d'après-midi;
- une HbA1c proche de la physiologie, inférieure à 6,5 % en dehors de la période de «lune de miel»;
- des glycémies basses fréquentes;
- chez les adolescents, une consommation d'alcool dans les 12 heures précédentes. L'alcool diminue la néoglucogenèse, amplifie l'action de l'insuline et réduit la sensibilité aux symptômes. Ce risque sera particulièrement expliqué aux adolescents pour qu'ils gèrent au mieux leurs sorties nocturnes éventuelles (fêtes, boîte de nuit…).

Les traitements intensifiés ont été initialement associés à une augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères chez les patients. Depuis l'avènement des analogues d'insuline et l'utilisation de la pompe à insuline, les hypoglycémies notamment sévères ont diminué tout en obtenant un meilleur équilibre métabolique.

L'évaluation de la survenue des hypoglycémies a bénéficié du développement de technologies mesurant le glucose interstitiel sous-cutané corrélé à la glycémie (*continuous glucose monitoring system* – CGMS). Ces dispositifs ne présentaient pas initialement d'affichage immédiat. Au cours des dix dernières années leur développement technologique a permis une diminution de la taille des matériaux rendant l'utilisation possible en pédiatrie, l'amélioration de la sensibilité des mesures en hypoglycémies et enfin l'affichage immédiat pour une interprétation et une action réalisable par le patient ou son entourage.

Intérêt du CGMS dans les hypoglycémies : ces différents dispositifs, couplés ou non à la pompe à insuline, mesurent le glucose interstitiel toutes les 5 minutes voire moins selon les systèmes et émettent un signal d'alarme lors de situations anormales, notamment les hypoglycémies. Ils sont particulièrement intéressants pour dépister les hypoglycémies nocturnes des enfants. Les études réalisées ont permis ainsi de montrer que les hypoglycémies nocturnes étaient fréquentes (deux par mois en moyenne) et prolongées (80 % d'entre elles supérieures à une heure). Les modifications thérapeutiques comprennent principalement la prise en compte du risque d'hypoglycémies post-exercice (en modelant les doses d'insuline et la réalisation d'un contrôle glycémique post-prandial) ou l'utilisation de débit de perfusion d'insuline plus bas par une pompe à insuline.

Hypoglycémies et troubles cognitifs

Les données expérimentales animales ont décrit des lésions cérébrales sévères en dessous d'un seuil glycémique de 0,2 g/L. La symptomatologie neuroglucopénique de l'hypoglycémie a renforcé l'appréhension de lésions cérébrales irréversibles chez les patients diabétiques. Cependant cette interprétation doit dépendre du stade de développement cérébral du patient. En effet, les données de suivi de cohortes issues du DCCT puis de l'EDIC ont permis de montrer une absence d'effets délétères à long terme de la survenue d'hypoglycémies sévères chez l'adulte et l'adolescent.

Chez l'enfant, les méta-analyses concernant les convulsions hypoglycémiques ne retrouvent pas de modification cognitive à long terme significative.

Cependant, le suivi individuel d'enfants ayant débuté leur diabète pendant la petite enfance retrouve un effet cognitif plus important chez les patients aux HbA1c les plus basses indépendamment de la survenue de convulsions ou de troubles visuels. Cela justifie un rehaussement de la valeur cible de l'HbA1c préconisée pour les enfants de moins de 6 ans par l'ISPAD.

Acidocétose diabétique

L'acidocétose diabétique est définie sur des critères biochimiques comprenant :

- hyperglycémie supérieure à 11 mmol/L;
- pH veineux inférieur à 7,3 ou bicarbonates inférieurs à 15 mmol/L;
- cétonémie ou cétonurie.

La sévérité de l'acidocétose dépendra du degré d'acidose :

- faible : pH entre 7,2 et 7,3 et bicarbonates entre 10 et 15 mmol/L;
- modérée : pH entre 7,1 et 7,2 et bicarbonates entre 5 et 10 mmol/L;
- grave : pH inférieur à 7,1 et bicarbonates inférieurs à 5 mmol/L.

Circonstances de survenue

L'acidocétose diabétique est secondaire à un déficit d'insuline complet ou relatif par une augmentation de production des hormones de contre-régulation. Ainsi, elle peut survenir :

- lors de la découverte du diabète (voir p. 283);
- lors d'un arrêt de perfusion d'insuline par une pompe à insuline : cette dernière ne contient que de l'insuline rapide. Aussi, tout arrêt de perfusion aboutit à une insulinopénie dans les heures qui suivent. Les patients et les parents sont formés à dépister la présence d'une cétonémie lors de la persistance d'une hyperglycémie, à partir d'un prélèvement sanguin capillaire et de l'utilisation d'un lecteur spécifique;
- lors de l'arrêt d'injection délibérée ou par erreur de dosage de l'insuline (notamment l'absence d'injection de l'insuline basale dans un schéma «basal–bolus»);
- lors d'affections intercurrentes génératrices de stress : infections, traumatismes;
- chez les adolescentes, certains troubles du comportement alimentaire étant associés à des sous-insulinisations volontaires pour contrôler le poids. Ces conduites déviantes peuvent provoquer une acidocétose.

L'hyperglycémie est à la fois secondaire à une diminution de l'utilisation périphérique du glucose par défaut d'insuline et à une augmentation de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse, puis de la lipolyse et de la cétogenèse, par l'effet catabolique des hormones de la contre-régulation.

La glycosurie (secondaire au dépassement du seuil rénal de réabsorption du glucose) puis la cétonurie induisent une diurèse osmotique et une perte électrolytique. Des troubles digestifs secondaires peuvent aggraver la déshydratation intra- et extracellulaire ainsi générée. En absence d'apport d'insuline exogène, une acidose métabolique va s'installer.

Les manifestations cliniques de l'acidocétose sont :

- une déshydratation évaluée par la perte de poids, les signes muqueux et les données hémodynamiques ;
- des vomissements fréquents ou tableau pseudo-chirurgical ;
- une polyurie continue malgré une déshydratation ;
- une odeur acétonémique de l'haleine ;
- une dyspnée de Kussmaul ;
- des troubles de la conscience (obnubilation, désorientation, coma vigile) ;
- un choc hémodynamique.

Les mesures biologiques à réaliser dès la prise en charge sont :

- gazométrie et mesure de bicarbonate pour définir le degré de gravité de l'acidose par-delà les données cliniques, ionogramme, urée, créatinine plasmatique, protidémie, glycémie vraie et osmolarité pour évaluer la déshydratation extra- et intracellulaire et l'association à un état d'hyperosmolarité. La natrémie ne peut être interprétée à partir de la natrémie mesurée mais elle doit être corrigée en fonction de la glycémie :

$$\text{natrémie corrigée} = \text{natrémie mesurée} + \frac{\text{glyémie mesurée}\,(\text{mmol / L}) - 5}{5{;}3}$$

- insulinémie, peptide-C avant tout début d'insulinothérapie ;
- un bilan infectieux si le patient présente un syndrome fébrile concomitant.

Traitement de l'acidocétose diabétique de l'enfant

L'hospitalisation est indispensable. La prise en charge dépendra de l'évaluation de la gravité de ces critères, de l'identification de facteurs aggravants (infections, jeune âge) et de facteur de risque des complications iatrogènes, notamment la survenue d'un œdème cérébral.

En cas de choc hémodynamique, le patient recevra un remplissage vasculaire de sérum physiologique à raison de 20 mL/kg en 20 minutes puis la perfusion glucosée enrichie en électrolytes sera adaptée à son état de déshydratation et à son évolution clinique et biologique. Le traitement par insuline débutera sans bolus et après un début d'hydratation par du Ringer lactate ou du sérum physiologique.

La mise en route d'une perfusion d'insuline doit permettre dans un premier temps de faire régresser l'acidose (sans utilisation de bicarbonates) puis de diminuer progressivement l'hyperglycémie sans urgence.

Les apports liquidiens ne devront pas dépasser 3 L/m^2/jour (y compris un remplissage éventuel) et la glycémie ne doit pas descendre au-delà de 1 g/L/heure afin de réduire le risque de survenue d'un œdème cérébral.

La surveillance est clinique (recherche de signes précurseurs d'œdème) et biologique pour vérifier l'évolution des glycémies et de l'acidose et l'absence de complications métaboliques.

Œdème cérébral

L'incidence de l'œdème cérébral est de 0,5 à 0,7 % avec un taux de décès de 25 %. Il apparaît entre la 4e et la 12e heure de prise en charge, rarement avant ou au-delà de 24 heures.

Il est suspecté en présence de :

- l'apparition de céphalées au cours de la prise en charge, associées à un ralentissement du rythme cardiaque secondaire à une poussée d'HTIC ;
- un état neurologique modifié avec un état d'agitation ou l'apparition d'une mydriase ou d'une paralysie de nerfs crâniens ;
- une hypoxémie inexpliquée ou une HTA *de novo*.

La prise en charge ne saurait attendre l'évolution du tableau clinique ou la réalisation d'une TDM.

Elle réside alors en :

- la diminution du débit de perfusion de 30 % ;
- la perfusion de mannitol 20 % à raison de 1 g/kg ;
- la surélévation de la tête du lit.

La TDM sera réalisée en deuxième intention chez un enfant stable après administration de mannitol.

Les facteurs de risque de survenue d'un œdème cérébral lors de la prise en charge initiale d'une acidocétose diabétique sont :

- âge (< 5 ans) ;
- hydratation (> 4 L/m^2/jour) ;
- diminution de la glycémie (> 1 g/L/h) ;
- situation de découverte de diabète.

Troubles ioniques

- Hypokaliémie :
  - l'acidocétose diabétique induit une déplétion intracellulaire de potassium par exocytose secondaire à l'hyperosmolarité, par fuite digestive (liée aux vomissements) et urinaire (diurèse osmotique), et une accumulation plasmatique par glucogénolyse, protéolyse voire insuffisance rénale fonctionnelle ;
  - la perfusion d'insuline va inverser tous ces mécanismes et l'hypokaliémie peut apparaître très rapidement si les apports potassiques ne sont pas débutés très précocement. Seule une anurie contre-indique transitoirement la perfusion enrichie de potassium jusqu'à reprise de la diurèse ;
  - l'apport potassique initial est de 40 mmol/L puis il est adapté à la kaliémie contrôlée toutes les 4 heures.
- Hypophosphatémie : elle est secondaire à une fuite urinaire par diurèse osmotique et par endocytose sous l'effet de l'insulinothérapie. Elle survient rarement avant les 12 premières heures de prise en charge. La symptomatologie est variable mais elle a pu être associée à des troubles respiratoires ou une asthénie prolongée.

Mortalité

La mortalité par acidocétose diabétique est de 0,2 % environ, dans 60 à 90 % des cas au décours d'un œdème cérébral.

Complications chroniques

La survenue des complications chroniques de l'adulte diabétique dépend du nombre d'années d'évolution, de la valeur de l'HbA1c et du niveau socio-économique. Les complications macrovasculaires apparaissent principalement après l'âge de 40 ans et ont été réduites de 50 % par un traitement intensifié.

Dans le groupe d'adolescents du DCCT (195 adolescents âgés entre 13 et 17 ans), le traitement intensifié a permis d'obtenir une différence d'HbA1c de 1,7 % (8,1 % *versus* 9,8 % par rapport au groupe conventionnel, respectivement) et a été associé à une diminution de 53 % de la survenue de la rétinopathie, de 60 % de la neuropathie clinique et de 54 % de la micro-albuminurie.

Chez les enfants, les complications chroniques les plus précoces et fréquentes sont les complications rénales, affectant 10 % des adolescents diabétiques selon une étude française récente. Les complications rétiniennes sont rares chez les enfants (0,7 %). Ces complications sont corrélées au niveau d'HbA1c et à l'utilisation de plus de trois injections par jour mais elles n'apparaissent pas reliées au niveau socio-économique. La durée d'évolution du diabète est un facteur de risque qui est modulé par l'évolution en période pubertaire : en effet, pour une durée d'évolution du diabète similaire, l'âge et le développement pubertaire sont des facteurs de risque indépendants de rétinopathie diabétique et de micro-albuminurie.

Le tabagisme est un facteur de risque aggravant pour la néphropathie diabétique de l'adolescent.

Intégration scolaire

Les contraintes reliées à l'école sont nombreuses. Le jeune diabétique doit faire ses soins programmés avant de rejoindre ses camarades, parfois se séparer des autres pendant les heures scolaires pour pouvoir réaliser ses injections, la mesure de glycémies capillaires, éventuellement un resucrage et tenir compte de l'alimentation proposée à la restauration scolaire. Il doit faire face aux aléas indésirables survenant pendant les heures scolaires (hypoglycémies et oscillations glycémiques importantes) et gérer l'absentéisme scolaire pour les soins (consultations, hospitalisations). Enfin, le diabète impose des contraintes d'organisation familiale, mais aussi extrafamiliale, pour toutes les sorties extrascolaires programmées par l'école qui nécessitent parfois la mise en place d'accompagnants.

Les parents et patients sont par ailleurs confrontés aux peurs des personnels enseignants ou encadrants que peuvent susciter les injections d'insuline, le mot « insuline » lui-même, le maniement du sang lors des glycémies capillaires et les complications aiguës. Une étude menée en Arkansas montre que seulement 12 % des enseignants reconnaissent les signes d'hypoglycémie et les rattachent correctement aux modifications métaboliques. Dans la plupart des cas, ils interprètent mal ces signes et orientent le patient diabétique plutôt vers un psychologue.

La revue de la littérature de Wodrich *et al.* publiée en 2011 fait le point sur divers aspects de l'intégration scolaire.

Absentéisme scolaire

Le diabète de type 1 influe significativement sur la durée du temps passé hors de l'école. L'absentéisme scolaire est de 1,3 à 5,2 fois plus fréquent chez les enfants et les adolescents diabétiques que chez leurs frères et sœurs. Les absences durent plus longtemps, en moyenne 17,9 jours. Or, le seuil de redoublement augmente quand un enfant rate plus de 10 % de son temps scolaire, soit en France, 14,4 jours en école primaire et 18 jours pour le secondaire.

Cet absentéisme scolaire est en relation avec :

- l'encadrement familial : il est moins important si la famille valorise l'école et incite l'enfant à y aller. La capacité d'adaptation de la famille à gérer les aléas, à maintenir l'enfant à l'école alors qu'il y a eu un événement indésirable lié au diabète et à maintenir le dialogue avec les enseignants, ainsi que l'absence de surprotection ressortent comme des éléments essentiels ;
- l'équilibre métabolique : les enfants ayant un meilleur équilibre glycémique s'absentent moins souvent de l'école ;
- la durée de la maladie : l'impact de ce paramètre sur l'absentéisme scolaire n'a fait l'objet que de deux études, sans durée minimale. Elles montrent toutefois qu'il est un peu plus important au cours de la première année et qu'il diminue avec la durée du diabète de type 1 ;
- les relations avec les pairs : environ 20 % des patients diabétiques rapportent un trouble relationnel avec leurs camarades qu'ils rattachent au diabète. Le point de vue des enseignants est un peu différent. Ils évoquent une meilleure acceptation si la maladie est visible, si elle a été expliquée aux autres élèves, en particulier les troubles du comportement en cas d'hypoglycémie ou d'instabilité glycémique.

Pour les adolescents diabétiques, il faut souligner l'importance de l'information des camarades qui les entourent. L'investissement des autres adolescents est capital, notamment sur la modulation spontanée de l'alimentation qui, à cette période de la vie, est rarement conforme aux recommandations.

Fonctions cognitives

Les études sont assez discordantes, mais il semble exister une différence modérée sur les fonctions d'attention et de rapidité d'exécution entre les enfants et adolescents diabétiques et non diabétiques, principalement pour ceux dont le diabète a débuté avant l'âge de 7 ans. Les troubles de l'attention et la fluctuation glycémique peuvent modifier les capacités d'adaptation de l'enfant pendant la classe. Ainsi lors d'une oscillation glycémique importante ou dans l'heure suivante, on observe une augmentation du temps de résolution des problèmes mathématiques avec une difficulté d'appréhender les questions posées. La réussite scolaire et le niveau d'étude sont corrélés à l'équilibre métabolique des patients.

Tiers-temps : la description de ces difficultés renforce la nécessité de demander, pour tous les enfants diabétiques, l'obtention du tiers-temps supplémentaire accordé pour les examens aux candidats handicapés, le stress généré pouvant alors induire des oscillations glycémiques importantes avec troubles de concentration. Cette demande doit être réalisée en début d'année scolaire auprès du médecin scolaire.

Encadrement scolaire en France

Le vécu de l'école par les familles d'enfants diabétiques a fait l'objet d'une enquête réalisée en 2009 par l'Association des jeunes diabétiques (AJD : www.diabete-france.net) sur 281 enfants dont 181 scolarisés en Île-de-France. Les investigateurs ont évalué l'autonomie nécessaire (enfant seul ou accompagné par une tierce personne ou un enseignant) et l'investissement des enseignants. Les résultats montrent que l'injection d'insuline préprandiale à l'école maternelle ou à l'école primaire semble difficile pour un tiers des enfants (passage d'une infirmière dans les autres cas) et que 40 % des enfants en classe maternelle ne pourraient pas partir en classe transplantée à cause de leur diabète ou seulement en présence d'un parent accompagnant. L'investissement des enseignants dans la prise en charge des enfants diabétiques en France est très fort à l'école maternelle, il diminue ensuite rapidement à l'école primaire et devient très faible ensuite : plus de 80 % des collégiens doivent se gérer seuls au cours de la journée.

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Les mesures à mettre en œuvre pour améliorer l'accompagnement de l'enfant diabétique visent à leur faire bénéficier d'une scolarité normale avec les mêmes exigences que leurs camarades, en particulier en termes d'alimentation saine et équilibrée, et les mêmes activités, notamment parascolaires. Ceci nécessite l'implication des médecins scolaires – dans le cadre du projet d'accueil individualisé (PAI) –, mais aussi des enseignants, de la collectivité, des médecins traitants et des familles.

Les médecins scolaires doivent avoir une formation actualisée sur l'ensemble des traitements des patients diabétiques, notamment sur les pompes à l'insuline, informer sur les responsabilités morales et législatives des équipes éducatives et faire le lien avec le médecin de suivi.

Cadre législatif

Il est défini par la circulaire interministérielle n° 2003-135 du 08 septembre 2003. Cette circulaire définit les conditions d'accueil en collectivité des enfants et des adolescents porteurs d'une maladie chronique évoluant sur une longue période. Elle s'applique aussi bien au niveau des établissements scolaires que des crèches, des haltes-garderies, des jardins d'enfants et des centres de vacances et de loisirs. Le PAI n'est pas obligatoire pour devoir accueillir l'enfant et doit être fait à la demande des familles. Il peut aussi être proposé par le chef d'établissement, mais doit toujours être accepté par les familles. L'absence de PAI ne peut pas justifier un refus de retour dans l'établissement scolaire.

Restauration collective

L'alimentation recommandée pour les enfants et adolescents diabétiques est une alimentation équilibrée correspondant à celle proposée pour tous les élèves. Elle ne devrait donc pas nécessiter une adaptation pour la restauration scolaire. En cas d'opposition de la part du cadre administratif de restauration, la circulaire stipule qu'« il convient que tout enfant ayant, pour des problèmes médicaux, besoin d'un régime alimentaire particulier, défini dans le projet d'accueil individualisé, puisse profiter des services de restauration collective ». Des paniers repas fournis par la famille peuvent être autorisés sous réserve du respect de la chaîne du froid. Pour ce faire, la disponibilité d'un réfrigérateur n'est pas impérative. Un sac congélation avec des glaçons permettant de conserver les aliments potentiellement à risque peut suffire.

Traitement médical

La circulaire offre la possibilité d'une discussion avec les établissements qu'il faut remettre devant leurs responsabilités. Il est effectivement souhaitable que la structure d'accueil apporte son concours aux parents pour l'exécution des ordonnances médicales, y compris celles prescrivant un traitement médicamenteux par auto-injection. En ce qui concerne les situations d'urgence (hypoglycémies sévères), le médecin prescripteur doit bien décrire la conduite à tenir, afin de bien prévoir les dispositions pour que les adultes impliqués dans la communauté d'accueil puissent administrer le glucagon (Glucagen®) avant l'arrivée des secours. À ceux qui opposent des problèmes de responsabilité, ils ne sont pas protégés par le statut de la fonction publique et la délégation faite au niveau des mairies (article L. 2123-34). Un refus est assimilé à une non-assistance à personne en danger selon l'article 121-3 du Code pénal indiquant que « par négligence, manquement d'une obligation de prudence ou de sécurité », l'enfant a été mis en danger parce que le Glucagen® n'a pas été administré.

Les infirmières scolaires ont un rôle majeur en particulier dans l'anticipation des contraintes concernant les voyages parascolaires. Le ratio idéal a été évalué par des études nord-américaines à une infirmière pour un effectif de 125 à 250 élèves. Le rôle de la collectivité est d'essayer d'accompagner les familles.

Une concertation entre le médecin traitant, le médecin scolaire et l'équipe multidisciplinaire spécialisée permet de mettre en œuvre les moyens de réduire l'absentéisme scolaire lié au diabète de type 1.

Diabète et adolescence

L'adolescence est une période particulière dans la prise en charge des enfants diabétiques. Physiologiquement, la sensibilité à l'insuline diminue par une augmentation des niveaux de production des hormones sexuelles et de l'hormone de croissance et une modification de la composition corporelle. Les besoins quotidiens en insuline s'accroissent ainsi que les besoins nutritionnels. Le schéma corporel change.

L'acquisition de l'autonomie devient plus importante et comprend une appropriation de la maladie par le patient. L'attachement au regard des pairs sur les potentiels stigmates visibles de la maladie prend le pas sur la perception familiale et modifie le comportement de l'adolescent diabétique. Ainsi, l'anxiété sociale est associée à une dégradation de l'équilibre métabolique principalement chez les garçons et la maturité psychosociale à une évolution métabolique favorable.

L'étayage parental doit se desserrer sans pour autant disparaître, car il constitue un des facteurs prédictifs majeurs du maintien de l'équilibre métabolique et de la diminution du risque de survenue de complications aiguës chez les adolescents diabétiques.

Les modalités d'administration de l'insuline peuvent être perçues différemment selon les adolescents : par exemple, le port d'une pompe à insuline peut être vécu comme un signe ostentatoire de la maladie chronique et refusé; il peut être assimilé à une disparition des injections à l'aiguille face aux pairs et être vécu comme un atout. Malheureusement dans cette dernière situation, l'attitude extrême peut être de ne plus réaliser les bolus prandiaux et permettre un déni (temporaire) de la maladie associé à une dégradation métabolique rapide.

La mesure préprandiale de la glycémie ne comprend pas d'avantage social, elle peut impressionner les autres personnes et générer de la douleur : elle peut être négligée si son intérêt n'est pas compris.

Les recommandations alimentaires bien que théoriquement « normales » ne prennent pas en compte l'existence d'un « grignotage social » ou réactionnel pouvant apparaître à cette période. La parfaite compréhension du rôle de l'insuline sur la régulation pondérale peut également induire une altération volontaire de l'équilibre métabolique dans un objectif de perte de poids chez les adolescentes diabétiques.

Enfin, l'exposition à de nouveaux risques spécifiques doit être abordée : consommation d'alcool, tabagisme, conduites à risque, grossesse prématurée…

Aussi, la prise en charge d'un adolescent diabétique doit comprendre l'analyse des besoins physiologiques du patient, de son état psychologique, de ses contraintes sociales et de sa conception du diabète. Trois sous-groupes semblent être identifiables par leur évolution au cours de l'adolescence :

- le premier groupe comprend les adolescents maintenant un équilibre métabolique dans les objectifs définis par l'ISPAD et l'ADA, notamment une HbA1c inférieure à 7,5 %. Les mesures de glucose capillaires par jour ont cependant tendance à diminuer au fur et à mesure de l'évolution sans altération métabolique. Les patients sont caractérisés par une maturité importante vis-à-vis de leur diabète et ont un étayage familial présent sans être excessif. Selon les études, il représenterait 40 % des adolescents diabétiques;
- le deuxième groupe représenterait également 40 % des adolescents diabétiques. L'équilibre est dit suboptimal avec une HbA1c autour de 9 %; les autocontrôles glycémiques sont moins fréquents (environ trois par jour) mais se maintiennent;
- le troisième groupe (20 %) a une altération rapide et sévère de l'équilibre glycémique avec une HbA1c supérieure à 11 % et des mesures glycémiques rares (moins de trois par jour). Ces patients ont une situation sociale plus fragile : famille monoparentale, niveau socio-économique plus bas et/ou origine ethnique minoritaire, anxiété plus marquée avec un plus faible soutien amical et des conflits intrafamiliaux.

L'identification de facteurs de risque majeurs d'altération de l'état métabolique pendant cette période permet de mettre en place des prises en charge éducatives multidisciplinaires pour essayer d'atténuer cette trajectoire métabolique péjorative.

Devant l'apparition d'un déséquilibre du diabète ou la répétition de complications aiguës, le cadre thérapeutique est établi avec le patient et la famille par l'équipe soignante et nécessite une évaluation au cours du suivi à court et moyen terme.

Conclusion

Le diabète de l'enfant doit être pris en charge par une équipe multidisciplinaire entraînée comprenant pédiatre compétent en diabétologie et nutrition, infirmière d'éducation, psychologue et diététicien. Le médecin traitant a toute sa place dans cette prise en charge pour reformuler les interrogations, favoriser l'acceptation des contraintes, relayer des difficultés liées à l'entourage et les informations notamment auprès de l'école et des organismes proposant des activités parascolaires. L'évaluation simplifiée de l'équilibre par la simple mesure trimestrielle de l'HbA1c ne suffit jamais. Il faut aussi envisager un accompagnement de ces enfants pour favoriser une compliance prolongée tout en veillant à retarder le plus longtemps possible l'apparition des complications chroniques.

L'objectif est finalement de permettre le développement de l'enfant au-delà de sa maladie chronique par une insertion familiale, scolaire et sociale la meilleure possible.

Diabète du sujet âgé

Cette situation clinique est en nette expansion du fait de la conjonction de deux phénomènes : l'espérance de vie augmente significativement dans notre société et le diabète est aussi une maladie du vieillissement. On a vu que la prévalence du diabète atteint près de 20 % pour les hommes de la tranche d'âge 65–74 ans en France. L'âge en créant des risques nouveaux ou plus sévères va fondamentalement modifier les objectifs thérapeutiques et le mode de prise en charge du diabète dans cette population. Il faut néanmoins préciser en préambule qu'il est assez difficile de définir un sujet âgé. Le nombre des années est peu informatif tant à âge égal la situation peut être très inégale d'un individu à l'autre. Le groupe de travail réunit par la Société francophone du diabète (SFD) et la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG) a décidé par commodité de séparer les personnes âgées « en bonne santé apparente » sans comorbidité et parfaitement autonomes, de leurs homologues dits « fragiles » car souffrant de polypathologies ou ayant perdu tout ou partie de leur autonomie. Leur espérance de vie et leur capacité de gestion du diabète, très différentes, appellent des conduites médicales adaptées. La caractérisation dans l'une ou l'autre classe repose sur le bon sens clinique du médecin. Il est aussi important de considérer que le diabète à cet âge exige du thérapeute une vision plus globale, tenant compte de nombreux facteurs comme l'état nutritionnel, l'environnement affectif, les problèmes sociaux. Il est souvent nécessaire d'impliquer des proches ou des paramédicaux dans le soin. Un objectif doit être gardé en point de mire, celui d'assurer le plus longtemps possible une vieillesse « réussie ».

Risques particuliers liés à l'âge

Les personnes âgées diabétiques cheminent entre deux risques extrêmes, l'hypoglycémie sévère et le coma hyperosmolaire. L'intervalle entre les deux est parfois paradoxalement étroit.

L'hypoglycémie sévère est favorisée par de multiples facteurs qui sont parfois associés chez un même malade :

surdosage thérapeutique, contraintes diététiques strictes (prescrites ou relevant de fausses croyances) ou manque d'appétit, interférences médicamenteuses chez des sujets polymédicamentés, insuffisance rénale, troubles cognitifs et/ou perte d'autonomie interférant avec les prises médicamenteuses et l'alimentation, absence de conjoint… Toutes ces situations peuvent conduire à une hypoglycémie sévère et prolongée. Cette complication thérapeutique n'est pas sans incidence sur des patients aussi fragiles. Elle peut provoquer une chute et un risque de fracture d'un membre ou de rhabdomyolyse. Les à-coups tensionnels qui accompagnent l'hypoglycémie favorisent des accidents cardiovasculaires : troubles du rythme, infarctus, accident vasculaire cérébral, mort subite. Le sujet diabétique exposé aux malaises hypoglycémiques itératifs est à risque de démence.

Les patients sous insuline sont plus à risque d'hypoglycémies sévères, mais celles qui surviennent sous sulfamides sont souvent plus graves et plus prolongées. On se méfiera aussi des hypoglycémies mineures annonciatrices d'un accident plus grave. Elles peuvent passer inaperçues, soit du fait de troubles cognitifs, soit parce qu'elles sont de survenue nocturne.

Le coma hyperosmolaire est une complication grave du diabète favorisée par les états de déshydratation. Les facteurs favorisants sont aussi multiples : déséquilibre glycémique négligé, traitement par des diurétiques ou des corticoïdes, boissons insuffisantes, forte fièvre, vomissements ou diarrhée, canicule, dépendance de tiers pour l'accès à la boisson, démence… Le pronostic en est particulièrement sombre.

On le voit, la prévention de ces deux complications graves passe par une vigilance médicale accrue car beaucoup des facteurs de risque sont des insuffisances de soins, de surveillance ou d'accompagnement et d'information. Ces complications peuvent hâter le décès ou faire basculer des patients jusqu'alors autonomes dans la dépendance.

Caractéristiques des complications liées au diabète dans cette tranche d'âge

La plupart des complications micro- et macrovasculaires des personnes âgées diabétiques sont multifactorielles ou associées à d'autres causes : l'HTA et la sclérose vasculaire pour les complications rénales ou cardiaques, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la cataracte et le glaucome pour les troubles visuels.

La rétinopathie est plus souvent compliquée d'œdème maculaire que chez les patients diabétiques plus jeunes. La cataracte peut gêner la réalisation des clichés de rétinographie ou les traitements par laser.

Au niveau cardiaque, on se méfiera particulièrement de l'insuffisance cardiaque qui est une complication fréquente et une cause de décès à cet âge. Elle est due à une cardiomyopathie ischémique et hypertensive se greffant sur un fond de dysfonction diastolique du ventricule gauche attribuable à une micro-angiopathie myocardique diabétique. La prise antérieure de benfluorex et autres anorexigènes peut aussi avoir induit une valvulopathie. La surveillance échographique de ces patients à risque est une conduite prudente.

Au niveau des membres inférieurs, l'incapacité d'assurer correctement la toilette des pieds et la coupe des ongles est un facteur de risque de troubles trophiques. Le recours systématique à des soins podologiques est conseillé.

L'insuffisance rénale est fréquente. Elle sera mieux appréciée par la formule MDRD *(modification of diet in renal disease)*. La néphro-angiosclérose n'est pas rare dans cette population. Il est parfois nécessaire d'éliminer une uropathie obstructive par une échographie rénale.

Le traitement de l'HTA demeure une nécessité à cet âge. Son efficacité n'est pas moindre que chez des sujets plus jeunes. Les effets secondaires des médicaments sont cependant plus marqués et demanderont à être recherchés systématiquement : hypotension orthostatique pour les hypotenseurs centraux et α-bloquants, bradycardie et hypoglycémie pour les β-bloquants, œdèmes pour les inhibiteurs calciques, hyperkaliémie pour les IEC et sartans… Les objectifs tensionnels seront adaptés à l'état du patient. L'empilement de plus de trois médicaments hypotenseurs doit rester l'exception.

Enfin les traitements préventifs de facteurs de risque comme le LDL-cholestérol demeurent de mise quand nécessaires selon les recommandations classiques. Ce n'est que pour les sujets de grand âge (> 80 ans) que l'on pourra se priver de ce traitement encore qu'une statine tolérée et efficace de longue date pourra être poursuivie. On se méfiera particulièrement du risque de rhabdomyolyse chez le patient insuffisant rénal ou hypothyroïdien. L'utilisation des anti-agrégants est aussi utile en prévention secondaire.

L'état bucco-dentaire des diabétiques âgés ne doit pas être négligé. L'hygiène bucco-dentaire doit être respectée. Des traitements parodontaux sont parfois nécessaires. Les dentiers doivent être adaptés. Les infections locales et les mycoses buccales sont fréquentes et doivent recevoir un traitement spécifique. Ces complications, si elles ne sont pas traitées comme il convient, risquent de gêner l'alimentation et de devenir des pertes de chances.

Objectifs thérapeutiques chez la personne âgée

Ils sont résumés dans le tableau 23.1. Ces objectifs tiennent compte de l'état du malade. Ils sont donnés à titre indicatif. Ils peuvent être modulés en fonction de la situation clinique

Tableau 23.1 **Objectifs thérapeutiques recommandés par le groupe de travail SFD/SFGG (2008) et HAS (2013)*.**

	Patient âgé diabétique en « bonne santé apparente »	Patient âgé diabétique « fragile »
Objectifs glycémiques	Glycémies à jeun : 0,90–1,26 g/L HbA1c : 6,5–7,5 % *(inférieure à 7 %)*	Glycémies à jeun : 1,26 g/L–1,60 g/L HbA1c : 7,5–8,5 % *(inférieure à 8 %, voire 9 %)*
Objectifs tensionnels	< 140/80 mmHg (voire ≤ 130/80 mmHg)	< 150/90 mmHg
Objectifs cholestérol-LDL	Si à risque : < 1,00 g/L avant 80 ans	Si à risque : discuter en fonction du contexte

* Les recommandations de la HAS sont indiquées en italique dans le corps du tableau.

(ancienneté du diabète, facilité d'obtention de l'équilibre glycémique et tensionnel, présence de complications, comorbidités…), de l'état cognitif et du degré d'autonomie et enfin de la qualité de l'environnement du patient.

Règles hygiéno-diététiques

Elles visent avant tout à assurer un état nutritionnel satisfaisant, à maintenir une bonne hydratation et à favoriser la poursuite d'une activité physique régulière chaque fois que cela est possible.

Sur le plan diététique, il faut refuser toute prescription de régime restrictif et lutter contre des idées reçues néfastes (« le repas du soir doit être léger », « les protéines et les lipides sont mauvais à cet âge », « les aliments sucrés doivent être formellement proscrits »…). Il est nécessaire de convaincre les patients que leur entrée dans le grand âge ne signifie pas qu'il faille diminuer leur alimentation comme ils le croient encore trop souvent. Il convient d'assurer un apport calorique satisfaisant (30 kcal/kg de poids corporel/j, 1 g de protéines/kg/j, calcium 1,2 g/j) réparti en trois repas. Les glucides simples sont autorisés mais inclus dans la ration quotidienne. Les lipides sont maintenus pour garder une palatabilité attrayante des aliments. Le patient s'efforcera de consommer 1,5 L de boisson par jour (plus en cas de fièvre ou de fortes chaleurs). L'alcool en consommation raisonnable (un verre de vin par repas) est autorisé. Il faut maintenir au maximum la qualité des repas, pris à table, avec des aliments goûteux, si possible en présence de tiers.

Pour ce qui est de l'activité physique, celle-ci est souhaitable car elle favorise le maintien d'une masse musculaire et prévient la perte d'autonomie. Elle doit bien entendu être adaptée aux possibilités du patient. Un rythme quotidien est souhaitable. Il peut s'agir d'une activité en endurance à type de marche, vélo ou tapis roulant. On peut aussi envisager des séances en résistance destinées à favoriser un renforcement musculaire. La montée en charge sera progressive. L'idéal est d'atteindre trois séances hebdomadaires de 30 minutes. Le risque d'hypoglycémies pendant et surtout au décours de cette activité physique doit être pris en compte et prévenu par l'autocontrôle glycémique.

Stratégie thérapeutique

Les schémas thérapeutiques propres aux divers types de diabètes ne sont pas fondamentalement modifiés chez la personne âgée. Il convient cependant de prendre en compte pour chaque classe thérapeutique, soit des risques potentiels, soit le manque d'études ciblées sur cet âge. Pour la metformine, la réticence liée à l'âge est levée et la contre-indication tient essentiellement à la fonction rénale. Il existe néanmoins de rares cas où ce médicament peut entraîner des anorexies marquées chez les sujets âgés nécessitant son arrêt. Les inhibiteurs des α-glucosidases sont assez neutres et peuvent être utiles, s'ils sont bien tolérés sur le plan digestif. Pour les sulfamides, on se méfiera particulièrement des médicaments puissants, ou à durée de vie longue, ou utilisés à forte dose. Les hypoglycémies des sulfamides sont volontiers sévères, prolongées et récidivantes après resucrage. Les glinides sont utiles surtout en cas d'insuffisance rénale légère. Les gliptines sont des médicaments intéressants par l'absence d'hypoglycémies et la possibilité de les utiliser chez l'insuffisant rénal. Les analogues du GLP-1 devraient être utilisés avec circonspection car leur effet anorexigène peut entraîner une malnutrition à cet âge.

L'insulinothérapie constitue souvent le traitement de choix pour le diabétique âgé pour de multiples raisons. Son effet anabolisant est favorable. Les adaptations du traitement au jour le jour sont possibles. Les hypoglycémies sont en général de courte durée. Les interférences médicamenteuses sont plus rares qu'avec les autres hypoglycémiants. L'insuffisance rénale en permet l'usage. Enfin l'injection ou les injections assurées par une infirmière à domicile confèrent à la personne âgée fragile et/ou vivant seule une sécurité indéniable. L'utilisation d'analogues peut aider à limiter le risque d'hypoglycémies. Il peut être dangereux de retarder le passage à l'insulinothérapie à cet âge quand elle paraît nécessaire. Enfin, le recours à une insulinothérapie transitoire peut devenir nécessaire dans de multiples situations critiques : infection et/ou forte fièvre, traitements corticoïdes systémiques ou infiltrations, troubles digestifs graves, accident cardiovasculaire…

Aspects gérontologiques

Le patient qui cumule diabète et âge est en situation de fragilité. Son état est intermédiaire entre le vieillissement « réussi » et la dépendance irréversible ou le vieillissement « pathologique ». Tout l'art du médecin est de l'aider à rester plutôt sur le versant du vieillissement réussi. La fragilité du sujet est appréciée sur des critères cliniques, nutritionnels et sociaux. Une intervention gériatrique avec réalisation d'une évaluation gérontologique chez les diabétiques fragiles permet de prévenir la perte d'autonomie et d'améliorer la qualité de vie. Le médecin ne saurait donc avoir une attitude purement diabétologique. Les recommandations pour le suivi médical ont été établies par le groupe de travail SFD/SFGG (2008). Elles sont présentées dans l'encadré 23.1.

Par ailleurs, la prise en charge de ces patients âgés doit impérativement intégrer leur entourage dans le soin. L'éducation thérapeutique est dispensée au malade et à ses proches ou accompagnants. Si la famille est absente, éloignée ou défaillante, il est important d'avoir recours à des tiers qui faciliteront l'administration des traitements et la surveillance (infirmière à domicile, système d'alerte par boîtier porté au cou…) ou l'alimentation (aide ménagère, service de repas livrés au domicile). Le kinésithérapeute peut aider au maintien d'une activité minimale. L'assistante sociale peut aussi participer à l'environnement du patient pour faciliter l'accès à divers services : aide à l'obtention d'aide financière publique ou privée (aide sociale, allocation personnalisée d'autonomie, caisse de retraite, mutuelles ou assurances privées), mise en place et suivi du plan d'aide…

En institution, le patient âgé diabétique peut bénéficier de la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire comportant diététicienne, infirmière, psychologue, podologue, kinésithérapeute et médecins de différentes spécialités, tous formés et coordonnés.

Encadré 23.1 Recommandations du groupe de travail SFD/SFGG (2008)

Mesure des glycémies

- Avant chaque injection d'insuline.
- 1 à 2 fois par semaine en cas de traitement oral.
- Recherche d'acétonurie ou évaluation de la cétonémie en cas d'hyperglycémie supérieure à 2,5 g/L.
- En cas de perte d'autonomie, la surveillance est réalisée par une tierce personne.

N.B. : l'autosurveillance glycémique doit être renforcée lors de tout événement intercurrent ou lors de l'institution d'un traitement (médicamenteux ou non) pouvant retentir sur l'équilibre glycémique.

Bilan trimestriel

- Contrôler l'observance thérapeutique.
- Examen clinique ciblant principalement l'action thérapeutique et la tolérance des médicaments, la pression artérielle couchée et debout, le poids, l'état nutritionnel et l'hydratation.
- Dosage de l'HbA1c.

Bilan annuel

- État bucco-dentaire.
- Examen clinique cardiovasculaire.
- Examen des pieds : sur les plans neurologique (notamment par le test du monofilament) et vasculaire, avec recherche de déformations et/ou de points de pression anormaux.
- Évaluation gérontologique.
- Bandelette urinaire complète (avec examen cytobactériologique des urines en cas de doute sur une infection urinaire).
- Ionogramme et créatinine plasmatiques.
- Dosage des lipides plasmatiques (en prévention secondaire ou lors de la surveillance en prévention primaire).
- ECG.
- Examen ophtalmologique (en présence d'un aidant si le malade n'est pas autonome).
- Micro-albuminurie ou protéinurie (sur échantillon matinal si réalisable).

Autres mesures

- Écho-Doppler carotidien, tous les 3 ans en l'absence de signes d'appel.
- Recherche d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs par écho-Doppler avec index de pression systolique cheville–bras tous les 5 ans ou si les pouls périphériques sont abolis.
- Échographie cardiaque selon besoin.

Bibliographie

Andersson C, et al. Triple specificity of ZnT8 autoantibodies in relation to HLA and other islet autoantibodies in childhood and adolescent type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2013; 14(2) : 97–105.

Aronson R. The role of comfort and discomfort in insulin therapy. Diabetes Technol Ther 2012; 14(8) : 741–7.

Bangstad HJ, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009; 10 : 82–99.

Barrett JC, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. Nat Genet 2009; 41(6) : 703–7.

Bellanne-Chantelot C, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(8) : E1346–51.

Blanc N, Lucidarme N, Tubiana-Rufi N. Factors associated with childhood diabetes manifesting as ketoacidosis and its severity. Arch Pediatr 2003; 10(4) : 320–5.

Borus JS, et al. Momentary assessment of social context and glucose monitoring adherence in adolescents with type 1 diabetes. J Adolesc Health 2013; 52(5) : 578–83.

Clarke W, et al. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009; 10 : 134–45.

Couper JJ, et al. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. Diabet Med 1994; 11(7) : 666–9.

Dassau E, et al. Closing the loop. Int J Clin Pract 2012; 66 : 20–9.

De Beaufort CE, et al. Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers : the Hvidoere Study in Young Children 2009. Pediatr Diabetes 2012 Sep 10.

Di Battista AM, et al. Type 1 diabetes among adolescents : reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. Diabetes Educ 2009; 35(3) : 465–75.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1) : S62–9.

DIAMOND porject group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. Diabet Med 2006; 23(8) : 857–66.

Donaghue KC, et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. Diabet Med 2005; 22(6) : 711–8.

Donaghue KC, et al. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009; 10(Suppl 12) : 195–203.

Duke DC, et al. Glycemic control in youth with type 1 diabetes : family predictors and mediators. J Pediatr Psychol 2008; 33(7) : 719–27.

Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Kidney Int 1995; 47(6) : 1703–20.

Enander R, et al. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. Pediatr Diabetes 2012; 13(7) : 545–51.

Gaudieri PA, et al. Cognitive function in children with type 1 diabetes : a meta-analysis. Diabetes Care 2008; 31(9) : 1892–7.

Gillespie KM, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. Lancet 2004; 364(9446) : 1699–700.

Guide pratique pour la prise en charge du diabétique âgé. Médecine des Maladies Métaboliques 2008 mars. hors-série 1 : S69–120.

Guilmin-Crépon S, Tubiana-Rufi N. L'autosurveillance glycémique chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1. Médecine des Maladies Métaboliques 2010; 4 : Supplement 1(0) : S12–9.

Hains AA, et al. Attributions of adolescents with type 1 diabetes in social situations : relationship with expected adherence, diabetes stress, and metabolic control. Diabetes Care 2006; 29(4) : 818–22.

Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children : a cohort study. Lancet 2008; 371(9626) : 1777–82.

Hartemann-Heurtier A, et al. Mutations in the ABCC8 gene can cause autoantibody-negative insulin-dependent diabetes. Diabetes Metab 2009; 35(3) : 233–5.

Haute Autorité de santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS; 2013. En ligne www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2.

Hilliard ME, et al. Predictors of deteriorations in diabetes management and control in adolescents with type 1 diabetes. J Adolesc Health 2013; 52(1) : 28–34.

Imperatore G, et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged < 20 years through 2050 : dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. Diabetes Care 2012; 35(12) : 2515–20.

King PS, et al. Longitudinal trajectories of metabolic control across adolescence : associations with parental involvement, adolescents' psychosocial maturity, and health care utilization. J Adolesc Health 2012; 50(5) : 491–6.

Kukko M, et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. Diabetes Care 2004; 27(3) : 676–81.

La Greca AM, Bearman KJ. The diabetes social support questionnaire-family version : evaluating adolescents' diabetes-specific support from family members. J Pediatr Psychol 2002 ; 27(8) : 665–76.

Lehecka KE, Renukuntla VS, Heptulla RA. Insight into hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes mellitus. Int J Pediatr Endocrinol 2012 ; 2012(1) : 19.

Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children : the EURODIAB study. European and Dibetes. Diabetologia 2001 ; 44(Suppl 3) : B75–80.

Long AE, et al. The role of autoantibodies to zinc transporter 8 in prediction of type 1 diabetes in relatives : lessons from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) cohort. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97(2) : 632–7.

Marigliano M, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis : role of family history and class II HLA genotypes. Eur J Endocrinol 2013 ; 168(1) : 107–11.

Naguib JM, et al. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes - a meta-analysis. J Pediatr Psychol 2009 ; 34(3) : 271–82.

Nathan DM, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005 ; 353(25) : 2643–53.

Palmer DL, et al. The role of autonomy and pubertal status in understanding age differences in maternal involvement in diabetes responsibility across adolescence. J Pediatr Psychol 2004 ; 29(1) : 35–46.

Patterson CC, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20 : a multicentre prospective registration study. Lancet 2009 ; 373(9680) : 2027–33.

Phillip M, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group : consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2007 ; 30(6) : 1653–62.

Rewers M, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009 ; 10 : 71–81.

Reznik Y, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation : cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89(3) : 1476–80.

Robertson K, et al. Exercise in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009 ; 10(Suppl 12) : 154–68.

Skyler JS. Type 1 diabetes mellitus : immune intervention. Int J Clin Pract 2012 ; 66 : 56–61.

Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009 ; 10(Suppl 12) : 100–17.

Stride A, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. Diabetologia 2002 ; 45(3) : 427–35.

Sulmont V, et al. Access of children and adolescents with type 1 diabetes to insulin pump therapy has greatly increased in France since 2001. Diabetes Metab 2011 ; 37(1) : 59–63.

Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA 2003 ; 290(16) : 2159–67.

Swift PGF. Diabetes education in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009 ; 10 : 51–7.

The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes 1995 ; 44(8) : 968–83.

Usher-Smith JA, et al. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults : a systematic review. BMJ 2011 ; 343 : d4092.

Usher-Smith JA, et al. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children : a systematic review. Diabetologia 2012 ; 55(11) : 2878–94.

Vaidyanathan J, Choe S, Sahajwalla CG. Type 2 diabetes in pediatrics and adults : thoughts from a clinical pharmacology perspective. J Pharm Sci 2012 ; 101(5) : 1659–71.

Vanelli M, et al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. Diabetes Care 1999 ; 22(1) : 7–9.

Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. Lancet 2000 ; 355(9207) : 873–6.

Velho G, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. Diabetologia 1997 ; 40(2) : 217–24.

Verge CF, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes 1996 ; 45(7) : 926–33.

Vermeulen I, et al. Contribution of antibodies against IA-2beta and zinc transporter 8 to classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. Diabetes Care 2011 ; 34(8) : 1760–5.

Wodrich DL, Hasan K, Parent KB. Type 1 diabetes mellitus and school : a review. Pediatr Diabetes 2011 ; 12(1) : 63–70.

Wolfsdorf J, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2009 ; 10(Suppl 12) : 118–33.

Wysocki T, et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. Diabetes Care 2003 ; 26(4) : 1100–5.

Chapitre 24

Thérapeutiques antidiabétiques

PLAN DU CHAPITRE

Nous disposons d'un ensemble d'outils thérapeutiques pour soigner les diverses formes de diabètes, certains concernent des interventions portant sur l'hygiène de vie, d'autres sont médicamenteux, d'autres enfin chirurgicaux. Les premiers sont indispensables quelles que soient l'ancienneté ou la typologie du diabète. En revanche, l'abord médicamenteux doit être le plus possible personnalisé en tenant compte de multiples paramètres comme la physiopathologie et l'efficacité sur la glycémie et le poids, les données de l'*evidence based medicine*, le risque potentiel d'effets secondaires, le coût pour les systèmes assuranciels… Les traitements chirurgicaux, encore partiellement expérimentaux, relèvent d'équipes multidisciplinaires de référence.

Prescription de conseils alimentaires et promotion de l'activité physique

Les règles diététiques et la pratique de l'activité physique sont des pierres angulaires du traitement du diabète quels que soient son type ou son état d'avancement. Les bénéfices de ces modifications comportementales sont multiples non seulement sur l'équilibre glycémique mais aussi sur l'histoire naturelle de la maladie diabétique et sur la prévention de ses complications micro- et macrovasculaires.

Le concept de régime a été remis en cause ces dernières années par son caractère par trop restrictif ou monotone, susceptible de favoriser des périodes de lâcher prise particulièrement néfastes. Il s'agit donc plus de conseils documentés et personnalisés que de régimes au sens strict.

Conseils alimentaires

Que peut-on attendre de l'alimentation dans la prise en charge du diabète ?

Les règles hygiéno-diététiques ont plusieurs points d'impact sur la maladie diabétique qui dépassent le simple contrôle glycémique. On peut définir ainsi une liste d'objectifs que doit tenter d'atteindre la prescription diététique :

- réduire les excursions glycémiques post-prandiales afin de moins exposer les cellules β pancréatiques à une surdemande d'insuline ;
- éviter les hypoglycémies à distance des repas chez les patients sous insuline ou sous insulino-sécrétagogues ;
- lutter contre l'insulino-résistance en réduisant le surpoids et/ou l'obésité ;
- ralentir la dégradation de la sécrétion d'insuline (et l'inflation thérapeutique qui en découle) en modérant la réponse insulinique et les phénomènes délétères qui lui sont associés comme le stress du réticulum endoplasmique ;
- permettre une bonne adéquation entre traitement hypoglycémiant, activité physique et alimentation ;
- lutter contre les facteurs de risque : réduction d'une hyperlipidémie athérogène, modération de l'apport sodé, action potentielle sur les phénomènes d'oxydation ;
- ralentir la dégradation de la fonction rénale chez le patient néphropathe.

En revanche, il faut considérer que l'alimentation préconisée dans le diabète n'est jamais :

- une simple restriction des glucides, voire des seuls glucides simples ;
- un régime très restrictif et/ou monotone qui ne pourra que lasser ;
- un régime n'offrant aucune place aux repas de fête, aux *fast-foods*, aux sandwichs, aux alimentations exotiques, aux jeûnes rituels ou occasionnels… ;
- un régime multipliant les interdits (alcool, assaisonnements…) ;
- un régime qui est, notamment chez la personne âgée, susceptible d'entraîner des carences ou une sarcopénie.

Conseils nutritionnels dans le diabète de type 2

L'explication des préconisations en matière d'alimentation concerne la ration calorique globale, l'équilibre entre les différents macronutriments (GLP : glucides, lipides et protéines) avec les choix qualitatifs dans chaque famille et des conseils plus spécifiques.

Choix de la ration calorique

La ration calorique globale ne devra être réduite que chez le patient qui présente un surpoids ou une obésité, soit un IMC supérieur à 25 kg/m^2. Chez ce dernier, une réduction pondérale même minime, entre 5 et 10 % du poids du corps, suffit à améliorer les paramètres d'équilibre glycémique, à réduire l'insulino-résistance et à améliorer la tension artérielle. Il n'est pas nécessaire d'exiger un illusoire retour à un poids normal. Tous les moyens peuvent être utilisés pour atteindre cet objectif. La réduction des glucides et/ou des lipides alimentaires sont relativement équivalentes. Le régime méditerranéen est aussi une option. On se méfiera cependant des régimes trop stricts ou trop pauvres en glucides chez l'insuffisant rénal. De même, chez la personne âgée l'abandon de toute restriction calorique (et/ou de déséquilibre franc de la ration) est souhaitable pour éviter le risque de dénutrition ou de sarcopénie.

Répartition « GLP »

L'histoire récente de la médecine montre qu'en moins de 50 ans les préconisations sont passées de régimes très hypoglucidiques (années 1950–1970) à des alimentations riches en glucides et en fibres alimentaires (années 1980–1990), pour revenir à une certaine sagesse actuellement. Il est en effet conseillé de garder une répartition proche de la normale (50 % de calories d'origine glucidique, 35 % d'origine lipidique et 15 % d'origine protidique) mais en respectant les habitudes alimentaires des individus. Ainsi, celui qui a besoin d'être « rempli » quand il mange privilégiera les aliments contenant des glucides complexes. Ainsi, celle qui a un « appétit d'oiseau » diminuera ses apports glucidiques au profit de lipides (huile d'olive dans les salades par exemple). La réduction des protéines est réservée au patient diabétique présentant une néphropathie avérée (0,8 g/kg de poids corporel par jour).

Aspects qualitatifs

L'information des patients portera aussi sur les aspects qualitatifs au sein de chaque grande classe de macronutriments. Pour les glucides, les sources de sucres complexes seront privilégiées (produits céréaliers, féculents) surtout si ces aliments sont riches en fibres alimentaires (pain complet, légumineuses). Les glucides simples, représentés par les aliments à goût sucré, seront plutôt consommés en quantité raisonnable en fin de repas. Les patients éviteront les aliments ou les boissons sucrés à distance des principaux repas du fait de leur effet hyperglycémiant marqué. Les glucides complexes seront consommés à chacun des repas si le patient est traité par des antidiabétiques à fort risque d'hypoglycémies. Les crudités et les fruits seront conseillés car ils sont les vecteurs de vitamines antioxydantes. Tous les fruits peuvent être consommés, cependant, les patients seront mis en garde contre une consommation de quantités excessives excédant trois fruits par jour.

Pour les lipides, on veillera à diminuer l'apport des acides gras saturés (se méfier des charcuteries et limiter beurre et fromages) et des formes trans (dites aussi « partiellement hydrogénées ») d'acides gras qui ont des propriétés pro-athérogènes. Les acides gras mono-insaturés (huile d'olive ou d'arachide) et les acides gras de la lignée oméga 3 (poissons gras et huile de colza) seront privilégiés. Les supplémentations en acides gras oméga 3 sous forme de compléments alimentaires ne doivent pas être recommandées puisque l'étude ORIGIN (2012) en a démontré l'inefficacité préventive dans le diabète de type 2.

Pour ce qui est des protéines, la diminution des protéines animales au profit de celles qui sont d'origine végétale est un moyen de limiter l'apport d'acides gras saturés. La limitation des protéines animales est aussi utile en cas de néphropathie avérée.

Les compléments vitaminiques (vitamines E et C) aux propriétés anti-oxydantes sont inutiles car inefficaces dans le diabète de type 2.

Autres conseils

La consommation d'alcool est autorisée, sauf peut-être dans les périodes où un amaigrissement est nécessaire. Cette consommation doit rester modérée (600 mL de vin chez l'homme et 400 mL chez la femme). On se méfiera de la consommation d'alcool à jeun qui peut favoriser les hypoglycémies chez les patients traités par insuline ou sulfamides.

Les édulcorants dits intenses (aspartam, acésulfam, stevia…) peuvent être utilisés sans arrière-pensée, notamment pour les boissons rafraîchissantes dites *light*. Leur consommation sera réduite seulement chez la femme enceinte car une étude a fait état du risque d'accouchement prématuré chez les fortes consommatrices de ce type de boissons. Les édulcorants de charge type polyols sont autorisés. Ils peuvent entraîner des troubles digestifs en cas de consommation excessive. Le fructose est à utiliser avec prudence comme édulcorant car s'il limite les excursions glycémiques, il a un comportement métabolique proche du glucose et pourrait favoriser les hypertriglycéridémies.

On incitera les patients à se détourner des aliments de régime dits « pour diabétiques » qui en général ont peu d'intérêt, ont un contenu calorique non négligeable et sont nettement plus coûteux que les aliments naturels.

Conseils nutritionnels dans le diabète de type 1

La base du régime du diabète de type 1 reposait sur la fragmentation de l'alimentation et la notion d'équivalences glucidiques qui permettaient de respecter une bonne concordance entre l'apport glucidique digestif et l'action de l'insuline injectée au jour le jour. Les choses sont devenues plus simples. Les analogues rapides ne justifient plus le recours systématique à des collations pour éviter les hypoglycémies à distance des repas. Par ailleurs, le développement du concept d'insulinothérapie fonctionnelle permet aux diabétiques éduqués à ces principes d'adapter leur dose d'insuline rapide à la quantité de glucides qu'ils comptent ingérer. L'alimentation du patient diabétique de type 1 devient de ce fait quasi spontanée et il est capable de s'adapter à toutes les situations. Dans le but de prévenir les complications, on conseillera aux patients de respecter les conseils qui ont été développés pour le diabète de type 2 (sources lipidiques, alcool, édulcorants…).

Conseils nutritionnels pour les situations exceptionnelles

Il y a peu, le jeûne était interdit aux patients diabétiques du fait du risque d'hypoglycémies. Chez les patients sous insulinothérapie intensifiée utilisant des analogues de l'insuline,

sauter un repas est maintenant possible. Les analogues lents autorisent la « grasse matinée », un jeûne court justifié par un examen ou un geste médical ou un jeûne rituel (Kippour, carême ou ramadan). Mais ces conduites sont réservées aux patients bien équilibrés et compliants. Les diètes protéiques sont déconseillées aux patients diabétiques et interdites aux diabétiques de type 1 car elles sont très cétogènes. Si des régimes très restrictifs (*very low calorie diet* – VLCD) sont nécessaires, ils devront être réalisés sous contrôle médical, au besoin au cours d'une hospitalisation.

Promotion de l'activité physique

La pratique régulière d'une activité physique est bénéfique aussi bien dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2. Des études de prévention du diabète de type 2 réalisées en Europe, en Chine ou en Amérique du Nord sur des populations obèses à risque ont confirmé que les mesures hygiéno-diététiques comprenant au moins 150 minutes/semaine d'activité physique réglée étaient plus efficaces que certains médicaments de l'insulino-résistance comme la metformine ou l'acarbose. Les bénéfices attendus de la pratique d'une activité physique sont nombreux :

- augmentation de la captation musculaire du glucose par activation du système AMP-kinase entraînant une diminution de l'insulino-résistance et une réduction de l'hyperglycémie ;
- modification de la composition corporelle avec diminution de la masse grasse et augmentation de la masse musculaire ;
- diminution de certains facteurs de risque (triglycérides, tension artérielle…) et effet antithrombique ;
- stimulation du développement de la microcirculation ;
- bien-être physique et moral et réinsertion sociale.

Conseils à dispenser

L'Afsaps–HAS préconisait dans ses recommandations thérapeutiques de 2006 la mesure suivante : « L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien et autant que possible repose sur trois heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient. » Il existe deux messages conjoints : introduire de l'activité physique dans la vie de tous les jours et pour ceux qui le peuvent, consacrer du temps à une activité physique réglée.

Le premier conseil peut être résumé par la formule : « Bouger plus ! » On proposera aux patients de privilégier l'escalier sur l'ascenseur ou les escalators, la marche ou le vélo sur la voiture pour les trajets courts, la poursuite d'activités quotidiennes comme le jardinage, la pêche, la chasse, etc.

Pour ce qui est de l'activité physique réglée quand elle est possible, on demandera au patient de lui consacrer 150 à 180 minutes par semaine par périodes d'une durée minimale de 30 minutes. Il doit s'agir d'une activité d'endurance, douce mais soutenue, c'est-à-dire en aisance respiratoire mais avec un ressenti de « moyennement difficile ». La marche, le vélo, le jogging, la natation, le ski de fond peuvent permettre de répondre à ces objectifs. On conseillera pour ceux qui reprennent cette activité une progressivité dans les efforts. La régularité est aussi absolument nécessaire pour éviter les accidents musculo-ligamentaires ou cardiaques. On demandera au patient de trouver des équivalences quand les conditions climatiques sont moins favorables, en hiver pour les provinces septentrionales ou en été pour les gens du Sud.

L'activité choisie doit être ludique et le plus possible partagée avec d'autres personnes. La pratique solitaire en chambre d'un vélo d'appartement ou de tout autre engin d'exercice risque d'être vite abandonnée dans la plupart des cas.

Précautions à prendre

La reprise d'une activité à partir d'un certain âge ou après une longue durée d'évolution reste bénéfique mais doit être impérativement assortie d'un bilan d'aptitude préalable et d'une prévention des risques potentiels. Le bilan est à la fois musculo-squelettique, neurologique et cardiovasculaire. Un ECG est toujours nécessaire. Il peut être complété d'une épreuve d'effort, notamment pour les sujets âgés de plus de 45 ans souhaitant reprendre une activité sportive. Il faut aussi informer le patient de certaines précautions à mettre en place.

L'activité physique fait en général baisser la glycémie chez le sujet bien équilibré. En revanche, en cas de déséquilibre franc, elle a un effet paradoxal hyperglycémiant. Il faut en prévenir le patient. Pour lutter contre le risque d'hypoglycémies, les contrôles capillaires seront multipliés. En cas d'activité durant au minimum 1 heure, une alimentation de mi-temps est nécessaire (boisson sucrée, banane, fruits secs…). L'individu doit toujours porter avec lui de quoi se resucrer en cas de besoin. Il faut aussi prévenir le patient sous insuline ou sulfamide que le risque d'hypoglycémies peut être différé, avec une survenue du malaise plusieurs heures après la fin de l'effort, notamment la nuit. L'hydratation au cours de l'effort doit être suffisante et devancer la sensation de soif.

Il convient d'adapter le chaussage pour la marche ou la course. Le patient présentant une neuropathie sera particulièrement vigilant sur ce point pour éviter tout risque d'ampoule.

Pratique sportive

Sous couvert d'un bilan d'aptitude préalable satisfaisant, à peu près tous les sports peuvent être pratiqués par les diabétiques. Les interdits demeurent sur les sports mécaniques et le parachutisme. La plongée autonome et l'escalade sont maintenant possibles sous couvert d'un profil d'aptitude, de précautions particulières, d'une limitation des possibilités offertes et de leur réalisation dans des clubs équipés. On déconseillera formellement aux patients de ne pas déclarer leur diabète au médecin de ligue qui pratique la visite d'aptitude. Si l'on doit aider un patient dans le choix d'une activité, on lui proposera plutôt des sports d'endurance. À partir d'un certain âge les sports plus violents (squash, football, rugby…) seront déconseillés.

Médicaments antidiabétiques

Metformine

La metformine doit être considérée comme le traitement de première intention dans le diabète de type 2 dès que les mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes.

Ce statut très particulier vient de son mode d'action original sur la sensibilité à l'insuline et à de nombreuses qualités associées. La mauvaise réputation liée au risque d'acidose lactique qui était attachée à la classe thérapeutique des biguanides, s'est avérée relativement fausse pour la metformine. Cette molécule est devenue ainsi un élément essentiel du traitement du diabète de type 2.

Un mécanisme d'action original

Il s'agit du seul médicament agissant sur l'insulino-sensiblilité dont nous disposons puisque les glitazones ont été retirées du marché français. Le site d'activité est essentiellement le foie. La metformine inhibe la production hépatique de glucose en freinant le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale. La baisse d'énergie disponible pour la cellule active secondairement l'AMP-kinase qui intervient dans la régulation de la gluconéogenèse. La stimulation de cette enzyme, dont certains des effets miment ceux induits par l'insuline, peut aussi survenir dans le muscle favorisant la captation du glucose par cet organe. L'effet antidiabétique est franc conduisant à une baisse moyenne d'HbA1c d'environ 1,5 %. En outre, l'effet hypoglycémiant est obtenu sans hyperinsulinisme, éliminant ainsi tout risque de prise de poids ou de malaise hypoglycémique. L'échappement de l'efficacité en monothérapie, lié aux effets de la gluco-lipotoxicité sur la cellule β pancréatique, semble plus tardif avec la metformine qu'avec les sulfamides (respectivement augmentation de l'HBA1c de 0,14 % contre 0,24 % chaque année) comme l'a montré l'étude ADOPT. Ce médicament a un effet synergique avec tous les autres médicaments hypoglycémiants.

Des actions qui dépassent le seul diabète

Cette molécule permet un certain degré de protection cardiovasculaire. L'étude UKPDS a montré que son utilisation en première intention chez de sujets diabétiques obèses conférait un avantage significatif en termes de prévention des complications macrovasculaires. Ces données ont été confirmées dans plusieurs études de cohorte. La metformine possède des effets, certes modérés mais possiblement bénéfiques, sur la triglycéridémie, la fibrinolyse (PAI-1), la tension artérielle… Elle pourrait aussi renforcer la tolérance du myocarde à l'ischémie. La metformine est aussi capable d'améliorer le fonctionnement ovarien dans une maladie comme le syndrome des ovaires polykystiques. En outre, ces dernières années, la metformine s'est révélée posséder des propriétés anticancéreuses qui pourraient avoir des retombées en oncologie. Comme le risque d'incidence des cancers est devenu une préoccupation pour les diabétologues, des études ont cherché à relier ce risque potentiel au mode de traitement antidiabétique. La metformine sort de ces études systématiquement comme un réel facteur protecteur.

Une molécule qui a un long passé d'utilisation et de pharmacovigilance

L'ancienneté de la molécule (1957) explique que son coût soit faible et qu'elle soit largement génériquée. Le recul de pharmacovigilance a permis de relativiser le risque d'acidose lactique qui lui était associé. De grandes séries (UKPDS, COSMICS) et une méta-analyse suggèrent que l'acidose lactique n'est pas significativement plus fréquente chez les patients recevant de la metformine que chez ceux utilisant d'autres agents hypoglycémiants. En fait la classe des biguanides souffrait surtout de l'expérience acquise avec la première molécule sur le marché, la phenformine, qui était une grande pourvoyeuse de cette grave complication. Les limitations d'usage, basées sur l'altération de la fonction rénale ou le grand âge, ont été en conséquence assouplies. Le principal problème de tolérance concerne le système digestif avec un risque de nausées, d'embarras gastrique et surtout de diarrhée. On a aussi décrit de grandes anorexies. Ces effets peuvent parfois être atténués en atteignant progressivement la posologie efficace, en privilégiant une prise au milieu des repas ou en choisissant le type de sel de metformine (l'embonate pourrait être mieux supporté que le chlorhydrate). Un trouble d'absorption de la vitamine B12 a aussi été signalé.

Conditions d'utilisation

On dispose de deux sels différents de metformine : le chlorhydrate (comprimés et poudres dispersibles à 500, 850 et 1 000 mg) et l'embonate (comprimés à 700 mg). Pour les deux formes, la dose quotidienne maximale est de 3 000 mg. Pour améliorer la tolérance digestive, on pourra commencer avec de faibles doses (500 mg/j) avant d'atteindre la posologie efficace. La prise au milieu des repas peut aussi limiter les effets secondaires.

Certaines formes galéniques associent en un même comprimé la metformine et un inhibiteur des DPP-4. La metformine peut être associée à tous les médicaments hypoglycémiants avec lesquels elle a une action synergique : sulfamides et glinides, inhibiteurs des glucosidases, médicaments à effet incrétine et insuline. L'utilisation de la metformine dans le diabète de type 1 avec l'insuline est possible mais il n'existe pas de données en faveur de cette association.

On remarquera enfin que la metformine est en général plutôt neutre sur le poids et qu'elle ne fait maigrir que par les troubles digestifs qu'elle peut provoquer. L'utilisation détournée de ce médicament dans le cadre de la prise en charge de l'obésité simple n'a aucune justification scientifique et doit être absolument proscrite.

Il n'y a plus de contre-indications liées à l'âge. Pour ce qui est de l'insuffisance rénale, la limite d'utilisation actuellement recommandée est une clairance de la créatinine de 30 mL/min. Toutefois, les sociétés savantes et la HAS (2013) conseillent de réduire la posologie maximale de moitié pour des clairances de la créatinine comprises entre 60 et 30 mL/min et/ou de ne pas dépasser une dose quotidienne de 1,5 g. Au-dessous de ce dernier seuil, l'utilisation de la metformine doit être interrompue. Les insuffisances cardiaques ou respiratoires modérées et stables ne sont pas des contre-indications. L'existence d'une coronaropathie stabilisée ou d'une élévation modérée des transaminases n'interdit pas l'usage de ce médicament. En revanche, des formes décompensées de ces diverses affections doivent faire arrêter la metformine.

Pour des situations à risque d'insuffisance rénale transitoire, comme un examen d'imagerie avec injection d'un produit de contraste iodé ou une intervention chirurgicale, l'arrêt de la metformine 48 heures avant est recommandé par

prudence. Les situations d'urgence néanmoins permettent de se passer de cette précaution. On veillera toutefois au maintien de la diurèse et on se méfiera de toute élévation de la créatininémie.

Sulfamides et glinides

Il s'agit de médicaments insulino-sécrétagogues agissant directement sur la cellule β pancréatique. Les sulfamides ou sulfonylurées sont utilisés depuis les années 1950. Ils sont relativement bon marché et tous génériqués. Les glinides sont plus récents et ont quelques particularités, notamment par leur action post-prandiale, qui peuvent répondre à des niches thérapeutiques. Les avantages et les limites de ces médicaments hypoglycémiants sont bien connus. Ils sont néanmoins responsables d'effets secondaires dominés par le risque d'hypoglycémies et leur prescription nécessite raison et prudence en particulier chez la personne âgée.

Mode d'action

Les sulfamides agissent sur un récepteur membranaire spécifique (SUR-1 : *sulfonylurea receptor*) qui est la sous-unité régulatrice d'un canal potassique ATP-dépendant présent dans les cellules β et impliqué dans la relation fonctionnelle entre le message glucose et la sécrétion d'insuline. Ces médicaments en se fixant sur cette cible miment l'effet de l'ATP, produit par l'oxydation cellulaire du glucose, sur le canal potassique. La fermeture de ce canal entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique, l'activation secondaire d'un canal calcique voltage-dépendant, l'irruption d'ions calcium dans le cytoplasme et le relargage des granules d'insuline. Les glinides sont des molécules chimiquement différentes qui se fixent sur SUR-1 mais avec une affinité plus faible. L'affinité de la molécule pour le récepteur SUR-1 conditionne l'activité et en partie la durée de l'effet (voir plus loin tableau 24.1). Les glinides auraient de ce fait une efficacité plus courte et une action post-prandiale élective.

Efficacité et tolérance

On peut déduire du mode d'action que ces molécules sont de puissants insulino-sécrétagogues capables de restaurer une insulino-sécrétion dans des cellules β porteuses du trait diabétique. Les glinides de faible affinité permettent de penser qu'ils peuvent agir seulement pendant la période prandiale, selon le concept « *one pill, one meal* ». Mais dans tous les cas, la sécrétion d'insuline induite par ces médicaments est très mal régulée par le niveau de glycémie et en particulier n'est pas freinée en situation de glycémie basse. Il en découle un risque certain d'hypoglycémies. Celles-ci peuvent être sévères. Elles sont souvent récurrentes après resucrage et le praticien se méfiera de ces récidives qui peuvent survenir parfois plus de 72 heures après la prise du dernier comprimé. Ce risque est d'autant plus important qu'il s'agit de sujets âgés, de traitements par des sulfamides puissants ou à durée de vie longue et/ou associés à une polymédication. L'autre conséquence est une tendance à une prise de poids de quelques kilogrammes.

Enfin, la durabilité de ces molécules en monothérapie est courte. Dans l'étude ADOPT (2006), le bras traité par des sulfamides se caractérisait par une dégradation rapide de l'HbA1c avec le temps (+ 0,24 %/an). L'utilisation très précoce des insulino-sécrétagogues ne semble pas apporter d'avantages déterminants puisque, dans l'essai de prévention NAVIGATOR (2010), le répaglinide a été incapable de prévenir ou de retarder le diabète de type 2 dans une population à haut risque.

Les rôles possibles des divers sulfamides sur les facteurs de risque d'athérosclérose et sur les phénomènes d'adaptation myocardique à l'ischémie ont donné lieu à de nombreuses publications mais sans conduire à des recommandations cliniques consensuelles.

De rares réactions immuno-allergiques (allergie, vascularite, hépatite médicamenteuse) et des hyponatrémies ont aussi été rapportées avec les sulfamides. Un effet antabuse, se manifestant par un flush lors de la consommation d'alcool, a pu enfin être rapporté avec un sulfamide qui n'est plus utilisé (chlorpropamide).

Conditions d'utilisation

Les diverses formes disponibles sont présentées dans le tableau 24.1. Le praticien peut ainsi disposer de molécules de puissance et de durée d'action variées permettant des traitements relativement personnalisés. On commencera prudemment par des insulino-sécrétagogues de puissance moyenne et avec des doses faibles. Au besoin, ensuite, on sera éventuellement amené à modifier la

Tableau 24.1 **Caractéristiques des sulfamides et du glinide actuellement disponibles.**

Molécules		Formes	Affinité pour SUR-1	Nombre de prises	Dose maximale	Spécialités
Sulfamides	Glibenclamide	Cp à 5 et 2,5 mg	Forte	Multiple	15 mg/j	Daonil®, Hemidaonil®
	Glimépiride	Cp à 1, 2, 3 et 4 mg	Moyenne	Unique	6 mg/j	Amarel®
	Glipizide	Cp à 5 et 10 mg	Moyenne	Unique ou multiple	15 mg/j	Glibénèse®, Ozidia®
	Gliclazide	Cp à 30, 60, 80 mg	Moyenne	Unique ou multiple	240 mg	Diamicron® Diamicron LM®
Glinide	Répaglinide	Cp à 0,5, 1 et 2 mg	Faible	Multiple	6 mg/j	Novonorm®

posologie ou à changer de molécule. L'efficacité et la tolérance de ces médicaments pourront être évaluées au jour le jour par la mesure des glycémies en fin d'après-midi, particulièrement pendant les périodes de modification thérapeutique.

Les recommandations suggèrent d'utiliser ces molécules plutôt en deuxième ligne après la metformine. Elles peuvent néanmoins lui être associées quand celle-ci s'avère insuffisante ou la remplacer quand elle n'est pas tolérée. Actuellement, les insulino-sécrétagogues classiques que sont les sulfamides et les glinides souffrent de la concurrence des inhibiteurs des DPP-4 et à un degré moindre de celle des agonistes du GLP-1. Les effets hypoglycémiants avec ces nouvelles molécules sont très voisins avec cependant moins d'hypoglycémies ou de variations pondérales. Les arguments qui permettront de continuer à privilégier les sulfamides et les glinides sont le moindre coût et le long recul d'utilisation qui les rend à moindre risque de démasquage de risques cachés.

Les sulfamides n'ont pas leur place dans le traitement du diabète de type 1. En revanche, il peut s'agir de molécules particulièrement intéressantes dans certaines formes de diabètes monogéniques qui se caractérisent par une sensibilité particulière à cette classe thérapeutique (le diabète MODY-3 et les diabètes néonataux par mutation sur les gènes codant pour les sous-unités du canal potassique ATP-dépendant, SUR-1 et KIR-6.2), mais il s'agit d'indications du domaine du spécialiste.

Les contre-indications à l'usage des sulfamides sont essentiellement d'ordre rénal. Quand il existe une dégradation discrète de la fonction rénale, on préférera des molécules à action courte et à puissance modérée. Seul le glipizide est autorisé si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. Au-delà d'une clairance de 30 mL/min, cette classe thérapeutique ne peut plus être utilisée. Les glinides peuvent être prescrits à des sujets en insuffisance rénale avec précaution. L'insuffisance cellulaire hépatique peut aussi rendre les sulfamides dangereux.

Le risque d'hypoglycémies provoquées par les sulfamides peut être amplifié par la prise concomitante de médicaments qui modifient la pharmacodynamie du produit. C'est le cas de certains antimycosiques (miconazole), des salicylés à forte dose, des dérivés de la phénylbutazone et des fibrates.

Les médicaments à effet « incrétine »

L'effet « incrétine » correspond aux mécanismes impliqués dans le fait que le glucose administré per os a un plus fort pouvoir insulino-sécrétagogue que quand il est délivré par voie veineuse, et ce à variations glycémiques comparables. Cet effet amplificateur de l'insulino-sécrétion est lié à la sécrétion d'entéro-hormones le GIP (*Gastric Inhibitory Polypeptide*) et le GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*). Cette dernière substance s'est révélée avoir des propriétés originales qui pourraient en faire un médicament précieux dans le traitement du diabète. En effet, elle sensibilise la cellule β au stimulus glucose et freine la sécrétion de glucagon des cellules α pancréatiques. Ces deux activités hypoglycémiantes sont étroitement dépendantes du niveau glycémique. Elles disparaissent en cas d'hypoglycémie. Le GLP-1 retarde aussi la vidange gastrique, freinant l'ascension glycémique post-prandiale. En outre, il a des propriétés anorexigènes. Enfin, il pourrait sous certaines conditions favoriser la réplication des cellules β pancréatiques.

Malheureusement, cette hormone est très rapidement désactivée par une protéase ubiquitaire, la DPP-4 (*DiPeptidyl Peptidase-4*), rendant son utilisation thérapeutique impossible sauf par perfusion continue. L'industrie pharmaceutique devait trouver une parade à cet obstacle fonctionnel en générant soit des analogues du GLP-1 dont la modification de structure permettait une résistance à l'action des DPP-4, soit des inhibiteurs spécifiques de l'enzyme DPP-4, capables d'amplifier la réponse de ces entéro-hormones endogènes.

Les analogues du GLP-1

Il s'agit de peptides modifiés qui conservent une activité d'agoniste vis-à-vis du récepteur du GLP-1, alors même que leur structure les protège de l'action inhibitrice des DPP-4. Il existe actuellement plusieurs molécules disponibles (exenatide et liraglutide) et il y a tout lieu de penser que cette classe thérapeutique va grandir dans les années à venir (lixisenatide). Ces peptides doivent être injectés par voie sous-cutanée au moyen de stylos injecteurs, une (liraglutide, lixisenatide) ou deux fois par jour (exenatide). Des formes retard à injection hebdomadaire sont en développement (exenatide). Ces médicaments sont efficaces pour faire baisser l'HbA1c de 0,8 à 1,5 %. Ils entrainent peu d'hypoglycémies sauf s'ils sont utilisés avec des sulfamides ou l'insuline. Ils favorisent la perte de poids. Ce sont les seuls médicaments antidiabétiques doués de cette propriété. Leur indication concerne essentiellement le traitement des diabétiques de type 2 avec excès pondéral. Les effets secondaires sont représentés principalement par des troubles digestifs et en particulier des nausées. Celles-ci peuvent être minorées par un traitement initial à demi-dose. Elles s'estompent en général avec le temps. Le risque potentiel de pathologies pancréatiques (pancréatite, cancer) n'a pas été à ce jour confirmé. Ces traitements sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

Les inhibiteurs de DPP-4 (ou Gliptines)

Il s'agit de molécules inhibant spécifiquement l'activité des enzymes DPP-4. Elles entrainent de ce fait une majoration de l'effet « incrétine » en prolongeant la durée de vie du GIP et du GLP-1 et en accroissant leur concentration post-prandiale. Il s'agit de médicaments qui peuvent être administrés per os, certains en une prise (sitagliptine), d'autres en deux prises quotidiennes (saxagliptine, vildagliptine). Ils stimulent la sécrétion d'insuline et freinent celle de glucagon. Leur mode d'action suggère qu'ils constituent des médicaments à effet prandial prédominant. Leur activité hypoglycémiante est comparable à celle de la plupart des sulfamides, sans exposer aux effets habituels de ceux-ci, hypoglycémies et prise de poids. Leur rôle anorexigène est nettement inférieur à celui des analogues du GLP-1. La perte de poids est en général très mineure, de 0,5 à 1 kilo. Il existe peu d'effets secondaires. Le risque de pathologies pancréatiques est aussi peu prouvé que pour les analogues du GLP-1. Une sensibilité aux infections de la sphère ORL a été associée à la prise de sitagliptine. Leur effet est neutre sur les complications

cardio-vasculaires. Les inhibiteurs de DPP-4 peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale à dose pleine ou réduite de moitié selon les cas.

Autres classes d'hypoglycémiants et techniques chirurgicales

Inhibiteurs des α-glucosidases digestives

Deux médicaments appartiennent à cette classe : l'acarbose et le miglitol. Il s'agit de produits qui inhibent l'action des α-glucosidases digestives (maltase, lactase, saccharase ou invertase) qui prennent le relais des amylases salivaires et pancréatiques dans la digestion des sucres complexes. Cette propriété entraîne un retard à l'absorption des glucides et produit un écrêtement de la montée glycémique post-prandiale. Cependant ce retard de la digestion entraîne une accumulation anormale de glucides dans le côlon qui favorise les fermentations bactériennes. Cette énergie est récupérée car ces médicaments ne font pas maigrir. Mais la fermentation bactérienne entraîne la production de gaz responsables de flatulences parfois très gênantes pour les patients.

Ce mode d'action fait de ces molécules d'excellents hypoglycémiants pour la période post-prandiale. Ils entraînent une réduction modérée de l'HbA1c soit en monothérapie soit en association avec les autres hypoglycémiants (metformine ou insulino-sécrétagogues). Dans l'essai UKPDS, la diminution spécifique d'HbA1c obtenue dans le bras qui utilisait de l'acarbose était de 0,4 %. Enfin, l'étude STOPNIDM a montré que l'acarbose avait un rôle bénéfique principalement dans les stades initiaux de la maladie et qu'elle pouvait influencer favorablement le risque cardiovasculaire.

Antidiabétiques retirés du marché pour effets secondaires potentiels

Certains médicaments antidiabétiques ont été retirés du marché français pour des effets secondaires potentiellement dangereux alors que leur efficacité hypoglycémiante était jugée appréciable.

Le rimonabant était un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1. Il avait un rôle anorexigène marqué et s'opposait à l'insulino-résistance. Il a été retiré du marché pour un taux de dépression et de suicide significativement élevé.

Les glitazones étaient des molécules agissant sur les récepteurs intracellulaires PPAR-γ. Leur mode d'action était particulièrement original puisque la stimulation des récepteurs PPAR-γ de l'adipocyte conduisait à de nombreux effets dont une inhibition de la production d'acides gras circulants et la synthèse d'adiponectine. Le résultat était une amélioration marquée de l'insulino-sensibilité tant au niveau du muscle que du foie. Cependant, cet effet entraînait une augmentation de l'adiposité et une rétention hydrique. Il en découlait une prise de poids sensible, parfois même considérable chez certains patients. Toutefois les deux molécules disponibles appartenant à cette classe ont eu des déboires liés à des effets secondaires inacceptables. La rosiglitazone a été retirée du marché pour une fréquence accrue d'infarctus du myocarde et la pioglitazone a été abandonnée en France pour un sur-risque de cancers de la vessie. Ces effets secondaires ne semblant pas classe-dépendant, il n'est pas impossible que de nouvelles glitazones dépourvues de ces risques puissent apparaître dans le futur.

Futurs hypoglycémiants oraux

Une nouvelle classe d'hypoglycémiants oraux est sur le point d'être introduite sur le marché. Il s'agit des inhibiteurs de SGTL-2 (*sodium–glucose co-transporter* de type 2). Ce transporteur joue un rôle dans la réabsorption du glucose dans la partie distale du tubule rénal. Les anomalies génétiques de ce gène produisent une symptomatologie bénigne appelée glycosurie rénale. Les inhibiteurs spécifiques de SGLT-2 sont capables de diminuer la glycémie en induisant une forte glycosurie. L'HbA1c est réduite quel que soit le traitement associé. Il existe aussi une discrète diminution de la tension artérielle par la diurèse osmotique ainsi créée. Le poids diminue aussi très modestement. Ces médicaments ne produisent pas d'hypoglycémies. Les effets secondaires sont représentés surtout par une incidence accrue d'infections urogénitales. Leur place dans la future stratégie thérapeutique reste à être mieux précisée puisque ces médicaments n'ont aucune cible étiopathogénique.

Traitement chirurgical du diabète de type 2

L'amélioration de la glycorégulation observée après chirurgie de l'obésité, notamment après court-circuit gastrique, a suggéré que ce type d'interventions chirurgicales pourrait être un moyen de traiter le diabète. Deux études comparatives ont montré une efficacité certaine au niveau métabolique de la chirurgie bariatrique (gastrectomie en manchon, court-circuit gastrique ou dérivation biliodigestive) dans le diabète de type 2 associé à une obésité et mal contrôlé par les traitements usuels. Il faut cependant noter que des récidives du diabète ont été signalées après court-circuit gastrique chez des patients diabétiques. Ce type de chirurgie se développe mais doit rester encadré par les contraintes réglementaires et le sérieux d'équipes pluridisciplinaires de centre de référence pour ce type de chirurgie, comme cela est recommandé par la HAS.

Insulinothérapie

L'insulinothérapie, accessible depuis la découverte révolutionnaire de Banting et Best en 1922, reste sans doute le traitement hypoglycémiant le plus actif quel que soit le type de diabètes. Au cours de ces 40 dernières années, il est apparu que ce traitement devait singer la physiologie au plus près si l'on voulait approcher la normoglycémie. Pour atteindre ce but, les injections sont devenues plus fréquentes, rendues plus tolérables aux patients grâce à leur simplification d'administration (matériel à usage unique, aiguilles fines, stylos…) et aux innovations de l'industrie pharmaceutique. En particulier, celle-ci a tiré profit des progrès du génie génétique pour concevoir des analogues structuraux de l'insuline doués de propriétés pharmacodynamiques intéressantes pour les traitements sous-cutanés. On peut maintenant avec des schémas thérapeutiques dits « basal–bolus », l'autocontrôle glycémique et l'éducation des patients atteindre l'objectif d'une insulinisation quasi physiologique, dite aussi « fonctionnelle ».

Divers types d'insulines

On distingue deux grands types d'insulines selon leur durée d'action. Les insulines de courte durée d'action comportent l'insuline humaine et les analogues de l'insuline dits rapides. Les insulines lentes regroupent :

- d'une part, les insulines humaines ou des analogues rapides dont l'activité est ralentie soit par l'adjonction d'une protéine de saumon, la protamine, selon un procédé ancien, dit NPH *(Neutral Protamin Hagedorn)*, soit par un excès de zinc ;
- d'autre part, les analogues lents.

Les formes rapides sont utiles pour les situations d'urgence ou pour la période prandiale. Les formes lentes sont utilisées pour maintenir un taux basal d'insuline pendant la nuit et les périodes de jeûne. Toutes les insulines dont nous disposons actuellement sont produites par génie génétique à partir de bactéries spécialement programmées pour cette tâche.

Insulines rapides

L'insuline humaine, administrée par voie sous-cutanée, a une cinétique particulière caractérisée par un temps de latence d'environ 30 à 45 minutes, d'un pic d'activité maximale situé à 2–3 heures et d'une durée totale d'action de 7 à 8 heures. L'administration intraveineuse agit en quelques minutes et l'administration par voie intramusculaire, moins classique, est intermédiaire. Il convient de préciser que toutes ces données cinétiques sont éminemment variables d'un individu à l'autre ou d'une injection à l'autre.

Les analogues rapides de l'insuline sont des molécules d'insuline où une modification structurelle volontaire rend la formation d'hexamères stabilisés par le zinc beaucoup moins solide, sans pour autant modifier l'activité de l'hormone. La libération des monomères actifs de l'hexamère dans le tissu sous-cutané, responsable du temps de latence et de la variabilité de celui-ci, s'en trouve nettement anticipée (5 à 15 minutes seulement). Ces insulines sont nettement plus réactives pour assurer les besoins insuliniques du repas. On les injectera d'ailleurs immédiatement avant de passer à table. Leur durée d'action est aussi raccourcie (pic obtenu en 30 à 90 minutes, durée totale d'action : 4 à 6 heures). Cette cinétique, parallèle au phénomène de digestion des repas, limite bien mieux les excursions glycémiques post-prandiales et réduit le risque d'hypoglycémies à distance. Il existe trois analogues rapides sur le marché : asparte, glulisine et lispro. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont similaires. Quand les analogues rapides sont injectés par voie veineuse, leur cinétique est comparable à celle de l'insuline humaine.

Toutes ces insulines sont disponibles en flacon, en cartouche ou en stylo injecteur prérempli. Les insulines rapides, humaines et analogues, peuvent être utilisées dans les pompes à insuline, mais les analogues rapides auraient un avantage certain en termes de qualité d'équilibre obtenu.

Les insulines rapides, insuline humaine et analogues, peuvent être utilisées par voie veineuse en bolus ou en perfusion continue au pousse-seringue dans les situations d'urgence ou de jeûne prolongé.

Insulines lentes

Ces insulines visent non pas tant à réduire le nombre d'injections quotidiennes qu'à assurer un débit basal continu d'insulinisation. Elles ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée.

L'insuline NPH est une forme d'insuline d'action prolongée utilisée depuis de nombreuses années. Elle peut contenir de l'insuline humaine ou un analogue rapide. Le procédé utilise les propriétés de la protamine pour retarder la libération de formes actives d'insuline. Il s'agit d'une insuline trouble qui nécessite une remise en suspension avant l'injection. Sa cinétique a les constantes moyennes suivantes : délai d'action de 2 à 4 heures, pic à 4–10 heures, activité totale de 12 à 18 heures. Mais il existe de grandes variations d'un patient à l'autre ou d'un jour à l'autre chez un même individu.

L'insuline dite ultralente est basée sur le principe que, le zinc stabilisant l'hexamère d'insuline, un excès de ce métal pourra ralentir la libération de monomères actifs. Mais la reproductibilité des constantes cinétiques de cette forme d'insuline lente est médiocre et elle a été progressivement abandonnée.

Un réel progrès est apparu quand l'industrie pharmaceutique a mis au point des analogues lents, glargine et détémir. Un autre analogue (degludec) devrait être mis sur le marché prochainement. La glargine est un analogue de l'insuline que les modifications structurelles rendent soluble à pH acide et précipitable en milieu alcalin. Il s'agit d'une insuline soluble dans la fiole (à pH 4) qui de ce fait ne nécessite pas de remise en suspension. Elle précipite dès qu'elle se retrouve dans le tissu sous-cutané dont le pH est à 7,4. Le dépôt va ensuite progressivement libérer de l'analogue de manière relativement stable. La détémir est un analogue de l'insuline qui tire son activité lente d'une acylation de la molécule. L'acide gras ainsi branché sur la molécule d'insuline va s'adsorber sur l'albumine présente dans le tissu sous-cutané et le plasma, ralentissant ainsi le passage de l'insuline du dépôt initial jusqu'aux tissus cibles. La degludec par des procédés d'acylation assez voisins forme des multi-héxamères dans le tissu sous-cutané avec un effet retard marqué. L'effet obtenu pour ces molécules est un plateau d'insulinisation d'une durée de 10 à 24 heures (voir plus pour degludec). Ceci permet de simuler la sécrétion physiologique interprandiale d'insuline. Ceci offre aux patients une plus grande liberté dans les horaires des repas. Ils peuvent même jeûner (jeûne rituel, « grasse matinée », examen médical, petite chirurgie…). Ces analogues lents diminuent aussi significativement les risques d'hypoglycémies, notamment nocturnes. La glargine serait un peu plus longue que la détémir. La détémir, en revanche, serait légèrement plus stable dans son activité. Enfin la détémir, utilisée en une injection quotidienne, semble entraîner un peu moins de prise de poids que ses homologues NPH ou glargine. Ces insulines sont conseillées en une injection quotidienne, mais une deuxième injection peut s'avérer nécessaire dans un certain nombre de cas. En termes d'efficacité, il n'a pas été montré de différence par rapport à la NPH sur le taux d'HbA1c, mais la prévalence des hypoglycémies est significativement diminuée avec les analogues lents. Les patients y sont particulièrement sensibles. Ils ont largement plébiscité ces analogues lents. Ces préparations ne sont pas miscibles avec de l'insuline rapide et doivent être injectées séparément.

Mélanges d'insulines

Le procédé NPH autorise des mélanges d'insulines rapides avec l'insuline lente. Il est donc possible de préconditionner des préparations contenant des pourcentages variables d'insuline rapide et de NPH (25, 30, 50, 70 % d'analogue rapide). Ces différentes proportions modulent l'horaire du pic et la durée d'action. Il s'agit de suspensions qui nécessitent d'être agitées avant l'injection. Ces insulines peuvent être utilisées selon les besoins en une, deux ou trois injections quotidiennes.

Schémas d'insulinothérapie

Schéma « basal–bolus »

Pour simuler la sécrétion physiologique d'insuline, le meilleur schéma thérapeutique est représenté par le protocole dit « basal–bolus ». Il comporte d'une part une insulinisation basale obtenue par une ou deux injections d'insuline lente (principalement des analogues lents pour le confort du patient). D'autre part, chaque prise alimentaire, quel que soit son horaire, est précédée par l'injection d'une insuline rapide (principalement un analogue). Il s'agit de protocoles assez lourds pour le patient mais il existe des avantages indéniables qui aident à son acceptation. C'est le schéma thérapeutique le plus efficace. Il ménage aussi une grande liberté pour les horaires et la qualité des repas. Il permet aussi une grande réactivité avec la possibilité de compenser les hypo-ou hyperglycémies en modulant les doses d'insuline rapide. Enfin, l'utilisation des analogues permet de diminuer au maximum l'incidence des malaises hypoglycémiques. On peut lui coupler une formation des patients aux principes de « l'insulinothérapie fonctionnelle » qui tient compte des divers besoins insuliniques : pour « vivre » (l'insuline basale), pour « manger » (l'insuline prandiale) et pour « soigner » (les ajustements de rapide en fonction du niveau de glycémie).

Pompe à insuline

La pompe à insuline portable fonctionne selon le même principe « basal–bolus » avec un ou plusieurs débits de base et des bolus prandiaux. Elle apporte une flexibilité supplémentaire en permettant de moduler les débits de base aux divers besoins à différentes heures de la journée ou de la nuit. Elle simplifie aussi les injections prandiales ou compensatoires. Certains programmes internes à la pompe fournissent une aide à l'insulinothérapie fonctionnelle ou la possibilité de communiquer avec des appareils de mesure en continu du glucose sous-cutané. Toute interruption d'administration de l'insuline, quelle qu'en soit l'origine, peut provoquer une acidocétose. Ce risque et le moyen d'y remédier doivent être expliqués au patient. En effet, ce mode de traitement exige une formation spécifique des patients dans des centres spécialisés (dits « initiateurs ») et/ou par les prestataires de santé qui délivrent le matériel et les consommables. L'indication du traitement par pompe à insuline portable doit être réévaluée chaque année par un centre de référence. Les pompes implantées restent un traitement expérimental et coûteux réservé à quelques centres universitaires.

Schéma d'insulinothérapie dit *bed time*

Ce protocole est réservé à des patients souffrant de diabète de type 2 et encore en surpoids. Il s'agit d'associer à un traitement hypoglycémiant oral une injection d'insuline lente (de préférence un analogue), une fois par jour, en général le soir (au coucher, *bed time* ou au dîner, *diner time*, horaire qui sera choisi si la participation d'une infirmière au domicile est nécessaire). Le but est de permettre au patient de commencer la journée avec une glycémie normale afin de le rendre plus sensible aux médicaments hypoglycémiants. Cette méthode quand elle est associée à la seule metformine n'entraîne quasiment pas de prise de poids, ce qui est un avantage indéniable chez des sujets corpulents. L'injection le soir permet une adaptation des doses sur la valeur de la glycémie capillaire mesurée le lendemain au réveil. L'utilisation d'analogue lent réduit le risque d'hypoglycémies nocturnes. Cette méthode, simple et facile à adapter, a aussi le mérite de familiariser les patients avec l'insuline et de permettre ensuite l'acceptation d'un schéma de type « basal–bolus » si celui-ci devient nécessaire.

Schémas thérapeutiques avec des mélanges d'insulines

Pour limiter le nombre d'injections, certains proposent des injections de mélanges d'insulines préconditionnés aux différents temps de la journée selon des schémas variables par le nombre d'injections (une seule le matin ou une matin et soir ou encore une aux trois repas…) ou par les proportions de rapide contenues dans les divers mélanges. Ces protocoles ont le mérite de la simplicité. Ils sont efficaces. Ils ne semblent pas augmenter significativement la fréquence des hypoglycémies. Cependant, ils exigent une rigidité en matière des horaires des injections et des repas. Ils ne sont pas toujours faciles à adapter au mieux car le chevauchement des actions des différentes insulines rend impossible l'attribution d'un incident, hyper- comme hypoglycémique, à l'une ou l'autre des injections. Ils sont légèrement moins efficaces que le « basal–bolus » quand les objectifs thérapeutiques sont particulièrement exigeants.

Principes de l'injection d'insuline (encadré 24.1)

La plupart des formulations d'insuline sont disponibles sous forme de stylo injecteur d'insuline prérempli ou de cartouches à placer dans un stylo polyvalent. Ces dispositifs rendent l'injection plus facile pour les patients. Les aiguilles à usage unique adaptables sur ces stylos injecteurs ont des longueurs variables comprises entre 4 et 12,7 mm. Les plus courtes (4 mm) sont réservées aux enfants. Cependant, des études de localisation du dépôt par imagerie ont montré que, même chez l'adulte, des aiguilles de 5 mm sont suffisantes pour bien positionner le dépôt d'insuline. Les aiguilles de 8 mm pourraient occasionner des injections trop profondes, en intramusculaire, dans près de 15 % des cas. Les injections avec les aiguilles courtes doivent se faire perpendiculaires à la peau en tendant celle-ci entre deux doigts. La classique injection à 45° doit être réservée aux aiguilles les plus longues (supérieures à 6 mm). La désinfection préalable de la peau à l'alcool est facultative sauf en milieu hospitalier. Il est important de changer régulièrement de points d'injection pour éviter les lipodystrophies. La face antérieure de

Encadré 24.1 L'injection d'insuline

Le flacon ou le stylo doit être remis à température ambiante avant injection. Les insulines laiteuses ou troubles doivent être remises en suspension par une dizaine de mouvements d'agitation du flacon ou du stylo avant prélèvement ou injection.
On dispose d'un panel d'aiguilles de longueur différente : 4, 4,5, 5, 6, 8, 10 et 12,7 mm, c'est pourquoi la longueur de l'aiguille est une prescription médicale. Il est à noter que les aiguilles de 5 mm conviennent en général dans toutes les situations et que les aiguilles de 8 mm seront préférées chez des sujets ou pour des sites à fort panicule adipeux. Après usage, ne jamais laisser l'aiguille en place sur le stylo (risque de formation de bulles d'air ou de perte d'insuline).
La peau et les mains doivent être propres. La désinfection est facultative sauf à l'hôpital.
Le site d'injection doit régulièrement changer pour éviter l'apparition des lipodystrophies. En pratique, on conseille un schéma « même zone, même heure, même type d'insuline » (exemple : abdomen le matin, bras le midi, cuisses le soir et fesses au coucher, en alternance sur les deux parties du corps à gauche et à droite). Chaque jour le même ordre est respecté. Au sein d'un même site, les injections successives sont décalées d'un intervalle de deux travers de doigt.
Il existe deux types de techniques d'injection, avec pli pour les aiguilles de taille supérieure ou égale à 6 mm et sans pli pour les aiguilles de 4 à 5 mm :

- **technique de l'injection d'insuline avec pli en utilisant des aiguilles de 6, 8, 10 et 12,7 mm (cuisse, ventre, bras si aide d'une tierce personne) :**
  - avec trois doigts, soulever délicatement le plan de la peau sans emmener le muscle,
  - piquer en biais à la base du pli. La base doit être souple,
  - tenir le pli pendant l'injection et compter jusqu'à 10 à la fin de l'injection avant de retirer l'aiguille pour éviter les fuites d'insuline,
  - ne pas masser ;
- **technique de l'injection d'insuline sans pli en utilisant des aiguilles de 4, 4,5 et 5 mm :**
  - piquer à 90° en tendant légèrement la peau,
  - compter jusqu'à 10 à la fin de l'injection avant de retirer l'aiguille pour éviter les fuites d'insuline,
  - ne pas masser,
  - cette technique peut être réalisée sur tous les sites : cuisses, bras, fesses et ventre.

Traitements des déchets (aiguilles et lancettes d'autopiqueur) : il convient d'éliminer ces objets piquants souillés en les jetant dans un collecteur prévu à cet effet et obtenu en pharmacie sur prescription. Les collecteurs ne doivent pas être jetés dans la poubelle, mais incinérés par un organisme spécialisé. Il existe souvent des initiatives locales pour la collecte des aiguilles usagés, se renseigner auprès de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS), des municipalités ou associations. Les pharmaciens sont en principe tenus de reprendre les collecteurs pleins.

l'abdomen de part et d'autre de l'ombilic, les flancs, les fesses, la face antérieure de cuisse, les faces latérales des bras, la région sus-acromiale sont les zones habituelles pour ces injections.

Complications de l'insulinothérapie

La complication principale de l'insulinothérapie est l'hypoglycémie. Elle correspond à une inadéquation entre glucides disponibles et doses d'insuline délivrées. Des doses excessives, des repas insuffisants et/ou un effort physique imprévu peuvent les déclencher. Les hypoglycémies peuvent être favorisées par une vasodilatation locale qui accélère le passage de l'insuline dans le sang (bain chaud, travail musculaire au niveau du dépôt d'insuline) ou une injection trop profonde et intramusculaire.

Les lipodystrophies aux points d'injection peuvent revêtir deux aspects. La lipo-hypertrophie est une accumulation de tissu adipeux localisée. Elle est le témoin d'injections pratiquées trop souvent au même niveau. Elle peut entraîner un certain degré d'instabilité du diabète. La lipo-atrophie, beaucoup plus rare, est une réaction immunologique au point de piqûre. Elle survient souvent chez des patients porteurs d'une immunité humorale anti-insuline et ne traduit pas forcément des erreurs dans la rotation des points d'injection. Les allergies à l'insuline sont rares et du domaine du spécialiste.

Indications de l'insuline

Le diabète de type 1 sauf exception relève d'un schéma « basal–bolus » administré par injections sous-cutanées multiples ou pompe à insuline portable. Les besoins insuliniques quotidiens sont d'environ 0,7 U/kg/jour de poids corporel, dont la moitié correspond aux besoins de base (0,3 à 0,35 U/kg/jour) et la partie restante aux besoins prandiaux (4 à 8 U/repas en moyenne). Il s'agit de besoins moyens qui sont soumis à de grandes variations individuelles.

Dans le diabète de type 2, l'aggravation spontanée portant principalement sur la capacité de sécrétion insulinique rend l'insulinothérapie souvent nécessaire. Elle sera d'autant plus précoce que les sujets sont minces ou maigrissent. En l'absence de cétose, les besoins insuliniques de base quotidiens sont de 0,2 U/kg de poids corporel. L'existence d'une cétose, marqueur d'insulinopénie absolue ou relative, est aussi un argument pour commencer ce traitement de manière intensifiée. Chez les sujets présentant un surpoids, elle peut aussi s'avérer indispensable et on préférera le schéma type *bed time* ou *diner time*. Les diabètes secondaires nécessitent assez souvent une insulinothérapie.

Chez les sujets âgés, l'insulinothérapie par une injection d'analogue lent le matin ou un schéma « basal–bolus » ont des avantages qu'il faut connaître. Le choix du matin est justifié pour diminuer le risque d'hypoglycémies nocturnes. Paradoxalement, le recours à l'insuline peut limiter la gravité potentielle et la durée des hypoglycémies par rapport aux sulfamides et réduire le risque d'interférence médicamenteuse. L'insulinothérapie est beaucoup plus malléable d'un jour à l'autre pour s'adapter à des événements intercurrents. Enfin, elle sert à justifier le passage d'une infirmière au domicile une à plusieurs fois par jour chez des patients vivant seuls pour s'assurer que tout va pour le mieux.

Les situations aiguës sont aussi des circonstances qui peuvent justifier le recours à l'insuline. Un accident vasculaire, un syndrome coronarien aigu, une infection grave, une corticothérapie à doses fortes relèvent souvent d'une insulinothérapie chez le diabétique de type 2.

Modalités du passage à l'insuline

Dans le diabète de type 1, la mise sous insuline justifie une hospitalisation dans un service spécialisé pour le choix des doses, pour transmettre l'ensemble du corpus éducatif et pour sécuriser le patient grâce à des informations pratiques et un soutien psychologique. L'équipe diabétologique saura gérer tous ces aspects nécessaires pour aborder une maladie chronique aux retentissements multiples sur la vie quotidienne.

Le passage à l'insuline chez le diabétique de type 2 est souvent un moment difficile à gérer. Il est en général craint par le patient qui y voit une limitation à sa liberté, d'autant plus que le médecin l'aura parfois menacé dans le passé de cette échéance. Le thérapeute doit se méfier d'ailleurs de ne jamais diaboliser l'insulinothérapie à son patient. Quand on le peut, la formule d'insulinisation avec une injection *bed time* ou *diner time* sera préférée pour mieux familiariser le patient avec ce traitement. On peut aussi proposer un essai honnête sur 3 mois en s'engageant éventuellement à revenir en arrière, si le malade le souhaite, à la condition que l'évolution de l'HbA1c le permette. Dans la plupart des cas, on peut reprendre les cachets sans risque excessif sur les 3 mois suivants si c'est le seul moyen de démontrer au patient qu'il a réellement besoin d'insuline (par la remontée de l'HbA1c après cette tentative de sevrage). Sa qualité de vie s'améliorant avec le contrôle du diabète, le patient est en général rapidement convaincu du bien-fondé de l'insulinothérapie. L'apprentissage de l'injection, le choix des doses et l'accompagnement par des soignants pourront éventuellement justifier une courte hospitalisation. Dans le cas inverse, il faut prévoir la participation d'une infirmière au domicile et garder une disponibilité suffisante pour parer à tout incident ou question. On augmentera très progressivement les doses pour éviter tout malaise hypoglycémique. L'éducation du patient et de son entourage ainsi que la prescription de glucagon doivent être associées à toute prescription d'insuline pour parer à ce risque.

Enfin, il ne faut pas hésiter dans le diabète de type 2 à remettre en cause un traitement par l'insuline quand celui-ci est inefficace et/ou s'accompagne d'effets secondaires marqués (prise de poids, hypoglycémies). Un diabétique obèse qui a pris 10 kg sous insuline serait peut-être mieux pris en charge avec des mesures diététiques rigoureuses et/ou un analogue du GLP-1.

Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2

Il faut avouer que la conception de recommandations pour la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 est particulièrement difficile pour des raisons qui tiennent à la maladie elle-même, aux patients qui s'inscrivent dans des contextes variables et à la multiplicité des classes d'antidiabétiques. Le diabète de type 2 est une maladie hétérogène dans sa clinique et ses mécanismes pathogéniques. C'est une maladie évolutive puisqu'il existe une tendance à l'aggravation spontanée liée à une perte progressive des capacités de sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques. Le contexte clinique est fondamentalement différent selon l'âge ou la présence de complications. En outre, il persiste beaucoup d'incertitudes sur l'objectif glycémique optimal (qui lui aussi varie en fonction du contexte) et sur l'influence des différents agents hypoglycémiants sur le risque de complications cardiovasculaires. De même, des précédents récents ont montré que certains effets secondaires néfastes pouvaient avoir été méconnus pendant la phase de développement des médicaments. Pour finir, la prévalence et le caractère chronique du diabète de type 2 obligent à considérer le coût comme une variable à prendre en compte.

Nous sommes actuellement confrontés à deux types de recommandations professionnelles légèrement divergentes dans leurs préconisations. Il existe un *position statement* établi conjointement par l'*American Diabetes Association* (ADA) et l'*European Association for the study of diabetes* (EASD). Ces recommandations ont le mérite de concevoir une prise en charge ciblée sur le patient, ses besoins, ses attentes et ses risques, son environnement (voir figure 24.2). Elles jouent pleinement le jeu des nouvelles molécules dont elles font ressortir les avantages. Elles rendent au praticien une liberté de prescription basée sur des connaissances et une éthique médicales.

À l'opposé, il existe des recommandations sur la stratégie médicamenteuse dans le diabète de type 2 publiées par la HAS en 2013. Celles-ci marquent une certaine réserve vis-à-vis des nouvelles molécules (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4) sur des arguments de coût et du manque d'un recul suffisant pour être assuré de l'absence d'effets indésirables au long court.

Stratégie thérapeutique pas à pas

L'objectif glycémique (ou mieux HbA1c) dépend du contexte du patient (voir chapitre 19). C'est lui qui va déterminer les seuils d'intervention ou les changements thérapeutiques. Les recommandations HAS (2013) concernant la cible thérapeutique individualisée figurent dans le tableau 24.2.

Faut-il le rappeler, l'activité physique, l'alimentation et l'éducation restent les pierres angulaires du traitement du diabète de type 2 tout au long de l'évolution. Quand l'objectif fixé n'est pas atteint avec ces moyens simples, un traitement médicamenteux doit être introduit. Nous donnerons ici les éléments de choix pour des patients non âgés, non compliqués et en dehors de toute grossesse. Nous renverrons le lecteur aux chapitres 19, 22 et 23 pour les autres situations cliniques. Le respect des contre-indications de chaque médicament peut aussi perturber les recommandations qui suivent.

La metformine, le traitement de première ligne

La metformine reste le traitement de première intention de manière consensuelle. Elle a en effet de nombreux avantages : son efficacité, sa neutralité sur le poids, l'absence d'hypoglycémies, un effet potentiellement bénéfique sur les pathologies cardiovasculaires et les cancers et enfin son coût modéré. En cas d'intolérance ou de contre-indication, elle peut être remplacée dans les diabètes peu évolués par des inhibiteurs des α-glucosidases digestives (HAS 2013).

Tableau 24.2 **Objectifs thérapeutiques dans le diabète de type 2 (hors grossesse) selon les recommandations de la HAS (2013).**

Situation du patient	Cible d'HbA1c
La plupart des patients	≤ 7 %
Patient récemment diagnostiqué, à longue espérance de vie (> 15 ans), sans complications cardiovasculaires	≤ 6,5 %
Patient de longue durée d'évolution (> 10 ans) ou avec comorbidité grave et espérance de vie réduite (< 5 ans) ou avec complications cardiovasculaires évoluées ou avec des difficultés d'atteindre la cible de 7 % du fait d'hypoglycémies itératives	≤ 8 %
Sujet âgé « en bonne santé »	≤ 7 %
Sujet âgé « fragile »	≤ 8 %
Sujet âgé « malade » avec polypathologies, altération de l'état général et/ou espérance de vie réduite	≤ 9 %

Passage à des associations thérapeutiques

Quand le diabète est initialement très déséquilibré ou quand le contrôle glycémique obtenu sous metformine est insuffisant, il convient d'envisager des associations thérapeutiques. Plusieurs types d'associations sont possibles mais avec, pour chacune, des avantages et des inconvénients qu'il conviendra de peser en fonction de chaque patient :

- **metformine + sulfamide (ou glinide) :** il s'agit de médicaments hypoglycémiants efficaces et peu coûteux (génériques), il existe une réelle synergie avec la metformine, mais ils font prendre du poids et peuvent provoquer des hypoglycémies. C'est une voie privilégiée dans les recommandations HAS;
- **metformine + inhibiteurs des α-glucosidase** : c'est une association conseillée dans les recommandations HAS surtout en cas de risques liés à l'hypoglycémie. On remarquera cependant que la tolérance digestive de cette association peut être parfois médiocre;
- **metformine + inhibiteurs de DPP-4** : ils sont à peu près aussi efficaces que les sulfamides mais ils ne provoquent ni prise de poids, ni hypoglycémies. Leur coût est élevé et le recul ne permet pas d'éliminer d'hypothétiques effets secondaires tardifs actuellement méconnus. La HAS préconise cette association pour des patients présentant des risques liés aux hypoglycémiques ou appelés à prendre facilement du poids;
- **metformine + analogues du GLP-1** : ce sont des médicaments très efficaces, qui induisent en outre une perte de poids et ne favorisent pas les hypoglycémies. Ils sont très coûteux. Le recul ne permet pas d'éliminer de potentiels effets secondaires tardifs actuellement méconnus. Il faut mettre en place une éducation des patients pour l'injection. La HAS préconise cette association seulement pour des patients obèses (IMC > 30 kg/m^2), présentant des risques liés aux hypoglycémiques ou appelés à prendre facilement du poids;
- **metformine + insuline basale :** l'insuline est très efficace. Cependant, elle provoque prise de poids et hypoglycémies. Le coût est variable. Il faut une éducation des patients pour l'injection.

Le médecin pourra choisir l'association qui s'adapte au mieux aux besoins du patient et à ses possibilités de gestion du traitement, en tenant compte d'éventuelles contre-indications ou intolérances. Par exemple, un surpoids important orientera fortement vers les analogues du GLP-1. On préférera les inhibiteurs de DPP-4 aux sulfamides chez un sujet âgé ou un insuffisant rénal…

Quand la bithérapie est inefficace, il est possible d'adjoindre un troisième hypoglycémiant pour bénéficier d'avantages particuliers de ces options thérapeutiques (voir plus loin) :

- **metformine + sulfamide (ou glinide) :** on peut introduire un inhibiteur des DPP-4 ou un analogue du GLP-1 ou une insuline basale;
- **metformine + inhibiteurs de DPP-4 :** on peut adjoindre un sulfamide ou l'insuline (le mécanisme d'action du GLP-1 est trop proche de celui des inhibiteurs des DPP-4 pour une association);
- **metformine + analogues du GLP-1 :** les associations possibles concernent les sulfamides ou l'insuline (les AMM actuelles reconnaissent deux associations possibles : exenatide–glargine et liraglutide–détémir et la HAS fait relever cette association d'une décision par un spécialiste);
- **metformine + insuline basale :** on peut associer sulfamides, inhibiteurs de DPP-4 ou les analogues de GLP-1 (voir plus loin).

Passage à l'insuline

Le recours à l'insulinothérapie est assez fréquent au cours du diabète de type 2. On le voit, le *position statement* euro-américain considère que l'intervention de ce traitement hormonal peut survenir plus tôt qu'il n'était coutume de la faire. Cependant, l'étude ORIGIN (2012), testant les effets de l'introduction précoce d'une insuline basale au cours du diabète de type 2, n'a pas montré d'avantages en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Il est habituel de considérer que les traitements par une insuline basale au coucher ou au diner sont les premiers pas vers l'insulinothérapie parce qu'ils sont mieux acceptés par les patients et que l'effet sur le poids et le risque d'hypoglycémies seraient moindres. Quand il faut renforcer le traitement, le choix a lieu entre un traitement intensifié associant à la basale de l'insuline rapide aux repas (ou parfois seulement à un ou deux repas particulièrement riches) ou un traitement moins contraignant mais plus rigide par deux ou trois injections d'insulines « prémixes ».

Les patients sont souvent réticents à l'introduction de l'insuline (encadré 24.2). Le médecin traitant a parfois participé à cette inquiétude en menaçant le patient auparavant de justement « devoir le passer l'insuline ». On récolte ce que l'on a semé ! En fait, cette transition thérapeutique se passe bien quand on explique sa nécessité, que l'on éduque le patient et sa famille au traitement et à la reconnaissance et la compensation des hypoglycé-

Encadré 24.2 **Docteur, où en sont les recherches en diabétologie? Pensez-vous que je pourrais un jour arrêter l'insuline?**

Cette question revient très souvent en consultation et tout particulièrement chez les patients atteints de diabète de type 1. Elle est aussi justifiée par les nombreux effets d'annonce portés par les médias suggérant que le diabète puisse être guéri dans un avenir proche. On peut honnêtement fournir les réponses suivantes :

- **les progrès technologiques :** la miniaturisation des capteurs de glucose sous-cutanés et des pompes portables à insuline laisse espérer raisonnablement et dans un avenir proche qu'il soit possible d'asservir automatiquement l'administration d'insuline aux variations de la glycémie et à des activités programmées, réalisant ainsi un « pancréas artificiel » ;
- **les progrès des thérapies cellulaires :** actuellement, la greffe de pancréas en association avec celle d'un rein est le traitement privilégié du diabétique en insuffisance rénale avancée à la condition qu'il puisse supporter sans risque excessif une chirurgie lourde et une immunosuppression. Les résultats en termes de survie des patients et des greffons sont similaires à ceux obtenus avec les autres greffes d'organe. La greffe d'îlots de Langerhans par voie transportale est moins performante. Elle nécessite plusieurs donneurs, l'immunosuppression est particulière, l'insulino-indépendance obtenue dans 75 % des cas à un an est progressivement perdue avec le temps. Cette option est actuellement réservée principalement à des diabètes extrêmement instables. Les autres voies de thérapie cellulaire (cellules souches, cellules embryonnaires, lignées continues…) demeurent des solutions du futur demandant encore de résoudre un grand nombre de facteurs limitants;
- **le traitement de la maladie auto-immune causale** par des immunomodulateurs soit au début de la maladie, soit plus tardivement en association avec des méthodes stimulant la réplication des cellules β endogènes, est aussi un espoir nourri par certains modèles animaux ou expérimentaux.

Il faut toutefois rappeler au patient que les progrès en médecine ne suivent pas une ligne régulière et que la prédiction est un art risqué. N'importe quelle découverte conceptuelle ou technologique, même éloignée des préoccupations diabétologiques, peut bouleverser le traitement d'une maladie comme le diabète.

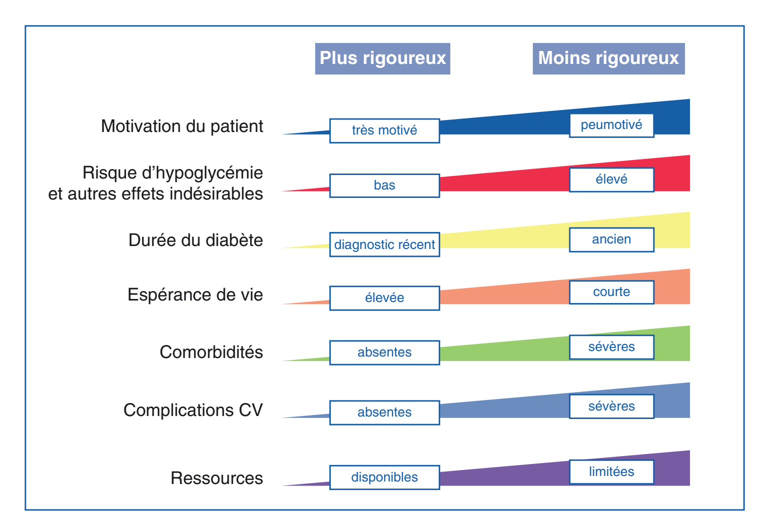


Figure 24.1 Gradation des différents arguments pour choisir le niveau des objectifs de contrôle glycémique (de plus à moins « rigoureux »). *Source : Prise de position conjointe des sociétés savantes américaines (ADA) et européennes (EASD), secondairement traduite et validée par la Société francophone du diabète.*

mies, que l'on commence avec des doses faibles (0,1 à 0,2 unité/kg/jour), que l'on ne ferme pas la porte à un arrêt ultérieur… Il est en effet important de savoir remettre en cause cette option thérapeutique en particulier chez un patient obèse qui a pris des kilos supplémentaires, a atteint des doses d'insuline considérables dépassant 100 unités par jour et qui n'est pas mieux équilibré qu'avant.

Il est alors parfois nécessaire d'envisager le recours au spécialiste qui pourra orienter le patient vers des régimes à très faibles apports caloriques (VLCD) en milieu hospitalier, voire vers la chirurgie bariatrique. On notera enfin que la HAS (2013) considère que la décision d'une association insuline–analogue du GLP-1 relève d'un avis spécialisé.

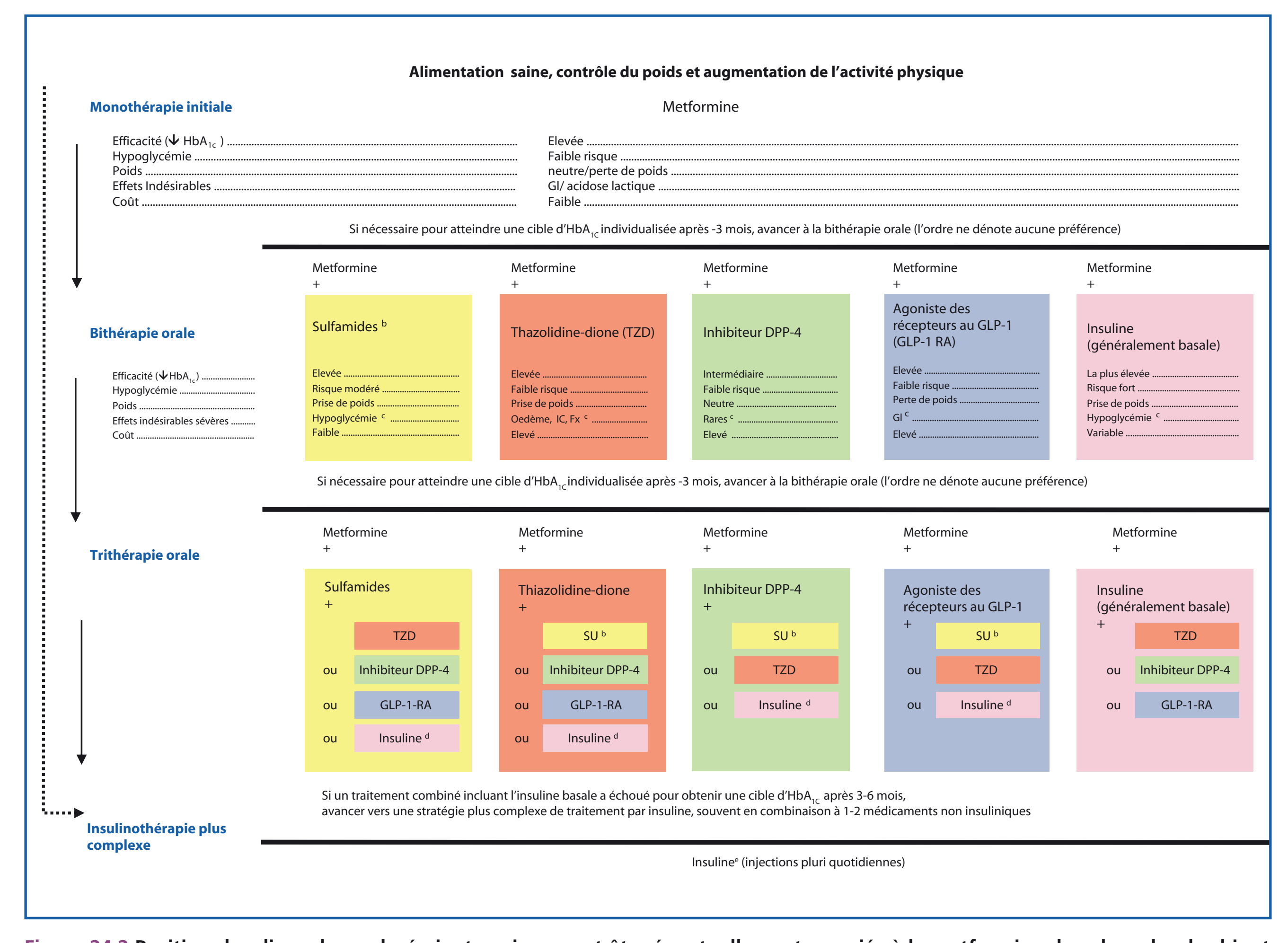


Figure 24.2 Position des divers hypoglycémiants qui peuvent être éventuellement associés à la metformine dans le cadre des bi- et trithérapies en fonction d'objectifs thérapeutiques secondaires. On se reportera dans le texte pour noter les divergences de ces recommandations avec celles préconisées par la HAS (2013). Noter qu'aucune thiazolidine-dione (TZD) n'est disponible sur le territoire français depuis les retraits successifs de la rosiglitazone et de la pioglitazone. *Source : Prise de position conjointe des sociétés savantes américaines (ADA) et européennes (EASD), secondairement traduite et validée par la Société francophone du diabète.*

Bibliographie

Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM, Brocks DR, et al. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues : a systematic review. Diabetes Obes Metab 2012 ; 14(2) : 130–8.

Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia : implications and indications. Pharmacol Ther 2012 ; 133(1) : 108–15.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care 2012 ; 35 : S11–63.

Bégu-Le Coroller A, Vialettes B. Jeûne, alimentation particulière et analogues de l'insuline. In : Vialettes B, Raccah D, editors. Les analogues de l'insuline. John Libbey Eurotext ; 2006. p. 177–82.

Capstick F, Brooks BA, Burns CM, Zilkens RR, et al. Very low calorie diet (VLCD) : a useful alternative in the treatment of the obese NIDDM patient. Diabetes Res Clin Pract 1997 ; 36(2) : 105–11.

Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010 ; 9 : 551–9.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, et al. for then STOP-NIDDM Trial research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002 ; 359 : 2072–7.

Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. Diabetes Care 2005 ; 28(3) : 539–43.

Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs : a systematic review. Clin Ther 2012 ; 34(6) : 1221–36.

Duclos M, Sanz C, Gautier JF. Activité physique et prévention du diabète. Médecine des Maladies Métaboliques 2010 ; 4 : 147–51.

El Messaoudi S, Rongen GA, de Boer RA, Riksen NP. The cardioprotective effects of metformin. Curr Opin Lipidol 2011 Dec ; 22(6) : 445–53.

Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, et al. NN1250–3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2) : a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012 ; 379(9825) : 1498–507.

Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). Diabetes Obes Metab 2006 ; 8(1) : 58–66.

Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, et al. on behalf of the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American Diabetes Association. Nonnutritive sweeteners : current use and health perspectives : a scientific statement from

the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2012 ; 126(4) : 509–19.

Golbidi S, Ebadi SA, Laher I. Antioxidants in the treatment of diabetes. Curr Diabetes Rev 2011 ; 7(2) : 106–25.

Green JB, Feinglos MN. Are sulfonylureas passé ? Curr Diab Rep 2006 ; 6(5) : 373–7.

Grimaldi A, Charpentier G, Slama G. Insulinothérapie fonctionnelle ou l'insuline à la carte. Issy-les-Moulineaux : Elsevier ; 2006.

Halldorsson TI, Strøm M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery : a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. Am J Clin Nutr 2010 ; 92(3) : 626–33.

Haute Autorité de Santé (HAS). Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. HAS ; janvier 2009. En ligne, www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte.

Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS ; janvier 2013. En ligne, www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012 ; 55(6) : 1577–96.

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, et al, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006 ; 355(23) : 2427–43.

Marre M, Bauduceau B, Hadjadj S, Roussel R. Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. 6, hors-série. Médecine des Maladies Métaboliques 2012 ; 2 : 1–27.

Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012 ; 366(17) : 1577–85.

NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010 ; 362(16) : 1463–76.

ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012 ; 367(4) : 309–18.

Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease : strengths and weaknesses. J Nephrol 2013 ; 26(1) : 55–60.

Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents : prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes Care 2008 ; 31(1) : 20–5.

Sachon C. Insulinothérapie fonctionnelle. Rev Prat 2003 ; 53(11) : 1169–74.

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2003 ; 163(21) : 2594–602.

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012 ; 366(17) : 1567–76.

Scott LJ. Repaglinide : a review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2012 ; 72(2) : 249–72.

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes : continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. Diabetologia 2004 ; 47(11) : 1895–905.

Société francophone du diabète. Surveillance glycémique et technique d'injection d'insuline et des analogues du GLP1. Société francophone du diabète ; 2012. En ligne, www.sfdiabete.org/paramedical/referentiels.

Vergès B. Évaluation du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 et prescription d'une activité physique. Médecine des Maladies Métaboliques 2010 ; 4 : 131–7.

Vialettes B, Raccah D. Les analogues de l'insuline. John Libbey Eurotext : Coll. Pathologie Science Formation ; 2006.

Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin : an overview. Clin Sci (Lond) 2012 ; 122(6) : 253–70.

Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes : a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care 2012 ; 35(2) : 434–45.

Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. Basic Res Cardiol 2011 ; 106(6) : 925–52.

Chapitre 25

Éducation thérapeutique des patients et diabète

PLAN DU CHAPITRE

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une pratique médicale ancienne en diabétologie avec les travaux de précurseurs comme D.D. Etzwiler aux États-Unis et J.P. Assal en Suisse dès les années 1970. Elle est devenue une activité reconnue en France depuis la loi HPST du 14 avril 2010. Elle vise à permettre au patient d'acquérir un certain degré d'autonomie et de responsabilité dans la conduite de son traitement. Les bénéfices attendus sont multiples : une meilleure compliance, une efficacité accrue, la prévention des complications et une diminution des coûts de santé. On n'oubliera pas que cette éducation doit aussi améliorer la qualité de vie du patient. Elle cherche à l'aider dans la difficile acceptation psychologique de sa maladie et à lui offrir des possibilités de mener une vie personnelle et sociale avec le moins de limitations possibles liées à son diabète.

Elle est actuellement très encadrée puisque les divers programmes mis en place doivent obtenir un agrément des agences régionales de santé, qu'ils soient conditionnés à un financement spécifique ou non. Les équipes impliquées, souvent multidisciplinaires, doivent aussi justifier d'une formation spécifique reconnue.

Mise en place d'un programme

L'éducation du patient ou ETP est définie comme suit selon la HAS qui reprend une définition de l'OMS : « Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »

Cette définition confirme que l'éducation thérapeutique n'est pas une action ponctuelle mais un véritable programme tenant compte non seulement de la dimension médicale mais aussi du vécu du patient et de son insertion dans la vie familiale ou de la cité. Cette approche multidirectionnelle impose le recours à des formateurs de culture différente (médecins, infirmières, diététiciennes, psychologues, kinésithérapeutes ou conseillers sportifs, assistantes sociales, voire des patients ressources ou des représentants des associations de malades) qui sont amenés à collaborer sur un programme et un référentiel communs. Le respect de règles éthiques de confidentialité et le respect de l'autonomie des patients sont aussi exigés. L'ETP peut être dispensée de manière individuelle ou en groupe, voire les deux méthodes peuvent être mixées. La dynamique de groupe est souvent, du moins dans la forme, un plus pour dynamiser les patients. Les programmes comportent habituellement un diagnostic éducatif suivi de quatre à cinq séances de formation et une évaluation finale.

Les autorités de santé (HAS) précisent que ces sessions d'ETP doivent être ciblées sur les besoins et les attentes du patient. Elles insistent à juste titre sur l'importance du diagnostic éducatif. Il s'agit de définir, lors d'un colloque singulier (sur le mode de « l'entretien motivationnel ») entre un responsable de la session et le patient, les connaissances, les conduites inadaptées, la perception que ce dernier se fait de sa maladie, ses insuffisances et ses craintes. On précisera les besoins d'information, les changements comportementaux nécessaires et les attentes du patient vis-à-vis de l'ETP. On définira enfin avec lui quelques objectifs spécifiques de la formation, susceptibles d'améliorer le soin ou la qualité de vie. Une évaluation réalisée en fin de cycle permettra de vérifier la satisfaction des patients et si ces objectifs ont bien été satisfaits.

L'ETP s'intègre dans le programme de soins. Il est ainsi vivement recommandé que le médecin traitant soit impliqué dans l'ETP. Il est d'ailleurs certainement très productif que ce soit lui qui en pose l'indication et la conseille à ses patients. De toute manière, il doit être tenu au courant de l'inscription de son malade afin, au besoin, de préciser certaines difficultés rencontrées dans la prise en charge de ce patient. Il

sera aussi informé des conclusions du diagnostic éducatif et de l'évaluation finale des sessions. Il pourra éventuellement vérifier les effets à moyen ou long terme selon des critères variables (HbA1c, nombre d'hypoglycémies, variation pondérale, adhérence aux soins, allégement du traitement médicamenteux, diminution des hospitalisations….).

Les réserves de la profession vis-à-vis de l'ETP relèvent plus de craintes subjectives que de véritables dangers. Il ne faut pas conclure que le généraliste est dépossédé de son activité d'éducateur de santé par ces programmes. Il devra de toute manière en assumer le relais. On sait bien que des modifications du mode de vie, comme l'arrêt du tabac ou des changements diététiques, demandent du temps pour atteindre un niveau suffisant de conviction et que la consolidation de ces nouvelles conduites nécessite aussi des rappels réitérés. Il serait erroné de craindre une captation de clientèle par l'équipe d'ETP ou bien encore de croire que le patient éduqué puisse devenir vindicatif, voire revendicatif. Un malade bien informé est un malade plus compliant. Il comprend mieux les prescriptions, est plus assidu aux consultations, collabore avec le médecin pour l'organisation du suivi des complications, comprend la nécessité du régime et de l'activité physique…

Les tutelles insistent enfin sur la nécessité d'une évaluation des sessions à court et moyen terme. Elle doit porter sur des paramètres médicaux, sur la satisfaction des patients ou des questionnaires de qualité de vie et/ou sur des indicateurs économiques.

La prise en charge forfaitaire de certaines actions éducatives est possible à condition que la formation ait été préalablement reconnue et financée. Un audit annuel de celle-ci est effectué par la tutelle pour maintenir cet agrément.

Efficacité

Il est très difficile d'évaluer à moyen ou long terme les gains obtenus par la mise en place de programmes d'ETP dans le diabète. Pour le diabète de type 1, plusieurs études ont montré à un an un bénéfice significatif en termes d'HbA1c ou de fréquence des hypoglycémies après une formation intensive à l'insulinothérapie fonctionnelle. Il existe aussi une diminution nette du degré de souffrance psychologique liée à la maladie. Pour le diabète de type 2, la méta-analyse réalisée selon la méthodologie *Cochrane* fait état d'une réduction significative de l'HbA1c quand la valeur initiale est supérieure à 8 %, ce qui se comprend assez bien. Il n'y a pas de différence perceptible entre ETP selon qu'elle est réalisée en individuel ou en groupe. L'étude DESMOND (2012) est particulière par l'intervention précoce de l'ETP, dès le diagnostic du diabète, et par un recul prolongé de 3 ans. Elle conclut à une absence de bénéfice observable en termes d'HbA1c ou de score de qualité de vie sur l'ensemble de la population des 731 patients. Cependant, il existe une amélioration prolongée de la qualité des savoirs et des croyances concernant leur maladie. Ainsi, même si l'ETP n'améliore pas le contrôle glycémique chez tous, elle permet de rendre le patient moins angoissé et plus accessible au discours médical. C'est probablement l'un des mérites de l'ETP, même s'il est plus difficile à quantifier que les paramètres biologiques ou économiques. Les expériences actuelles de programmes de *disease management*, comme celle actuellement menée par les caisses d'assurance maladie, dans le cadre du projet Sophia, visent à des objectifs voisins. Il ne s'agit pas de se substituer à la prise en charge médicale (voire de la mettre en cause) mais de la rendre plus facile et efficace en haussant le niveau de connaissance et de participation du patient. La réserve des médecins généralistes, perceptible sur les difficultés de recrutement des programmes en cours, est fâcheuse et devrait être progressivement levée car cette éducation des patients pourrait grandement améliorer la qualité des relations médicales qu'ils peuvent avoir avec ceux-ci au cours de cette maladie chronique. Il est aussi probablement nécessaire que les médecins traitants puissent sélectionner les patients qui pourraient au mieux bénéficier de ces programmes. Les résultats bénéfiques au demeurant assez mineurs du projet Sophia tiennent probablement au fait que ce programme basé sur le volontariat ne s'est peut-être pas adressé à ceux qui avaient le plus besoin de ce soutien personnalisé.

Bibliographie

Bourdillon F, Grimaldi A. Éditorial. Santé Publique 2007 ; 19(4) : 267–8.

Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 1 : CD005268.

Grimaldi A, Charpentier G, Slama G. Insulinothérapie fonctionnelle ou l'insuline à la carte. Issy-les-Moulineaux : Elsevier ; 2006.

Haute Autorité de santé (HAS)–Institut national du sport, de l'expertise et de la performance (INSEP). ETP – Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient. Guide méthodologique. HAS ; novembre 2007. En ligne www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601290/fr/structuration-dun-programme-deducation-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques.

Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes : The U.K. DAFNE experience. Diabetes Care 2012 ; 35(8) : 1638–42.

Khunti K, Gray LJ, Skinner T, Carey ME, et al. Effectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus : three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. BMJ 2012 ; 344 : e2333.

Situations aiguës et diabète

Pathologies intercurrentes, situations de jeûne, hospitalisation du diabétique

PLAN DU CHAPITRE

Événements intercurrents

Toute pathologie sévère, inflammatoire ou infectieuse, est susceptible de décompenser le diabète. Les phases aiguës de l'infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral sont aussi à risque de dérives glycémiques importantes. Ces situations peuvent imposer le recours à une insulinothérapie transitoire réalisée par une infirmière. Les objectifs glycémiques sont en général entre 1,40 et 1,80 g/L. On se méfiera tout autant des glycémies hautes (> 1,80 g/L) que des glycémies normales ou basses (< 1,10 g/L). Les troubles trophiques des membres inférieurs rendent souhaitable un bon contrôle du diabète mais sans exigence propre d'une insulinothérapie.

Situations de jeûne

Un diabétique peut être amené à jeûner pour convenances personnelles (grasse matinée, repas sauté, jeûne rituel) ou par nécessité (abstinence alimentaire imposée par une anesthésie ou un examen gastro-entérologique). Enfin, il peut souffrir d'épisodes d'intolérance alimentaire (intoxication alimentaire aiguë, mal de mer…). Dans ce dernier cas, on se méfiera particulièrement d'une acidocétose puisque les symptômes digestifs sont des signes qui peuvent être révélateurs d'une cétose grave. Autrefois, on considérait que la nécessaire adéquation entre le traitement hypoglycémiant et l'alimentation rendait impossible le jeûne chez le diabétique, sauf à envisager une administration intraveineuse de glucose. De nouveaux médicaments, et en particulier les analogues lents de l'insuline, ont heureusement réduit les indications de ces perfusions.

La conduite à tenir en cas de jeûne dépend de plusieurs facteurs : le type de diabètes et le mode de traitement, la qualité de l'équilibre, la durée escomptée de l'abstinence alimentaire, la fiabilité de la surveillance glycémique et l'existence de pathologie intercurrente (encadré 26.1).

Dans le cas du diabète de type 1, s'il s'agit d'un jeûne court (quelques heures) sans pathologie intercurrente grave, on peut envisager de laisser le patient sous l'action du seul analogue lent de l'insuline (glargine ou détémir). Si le jeûne est prolongé (≥ 24 heures) ou s'il existe des causes de résistance à l'action de l'insuline (stress opératoire, inflammation, infection…) ou si le patient était antérieurement très déséquilibré, il convient de revenir au schéma classique

Encadré 26.1 Un diabétique traité par l'insuline peut-il jeûner (endoscopie digestive, soins dentaires, geste chirurgical bref, jeûne rituel…) ?

OUI, mais à certaines conditions :

- s'il est traité par un analogue de l'insuline lent (Levemir® ou glargine) qui maintient un niveau bas d'insulinisation sans trop de risque d'hypoglycémies ;
- si le jeûne n'est pas trop prolongé (< 12 heures environ) ;
- si le jeûne ne s'accompagne pas d'un état d'agression (infection, inflammation, intervention chirurgicale lourde…) ;
- si le patient est relativement autonome et pratique régulièrement l'autocontrôle glycémique ;
- si cette conduite lui a été préalablement expliquée par son médecin.

d'une administration conjointe par voie intraveineuse de glucose (soluté glucosé à 5 ou 10 %, 100 à 200 g/24 h) et d'insuline (dispensée à la seringue électrique avec un débit horaire de 1,5 à 2 unités à adapter en fonction des glycémies capillaires mesurées toutes les heures).

Dans le diabète de type 2 traité seulement par régime et/ou metformine, un jeûne court est parfaitement tolérable sans précaution particulière. Si le traitement antidiabétique comporte des sulfamides ou des glinides, il faut être particulièrement méfiant du risque sérieux d'hypoglycémies et la prise de ces médicaments doit être interrompue. Les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de DPP-4, peuvent *a priori* être maintenus car ils sont censés ne pas provoquer d'hypoglycémies. Mais le manque de recul avec ces produits imposera une prudence extrême. Comme dans l'autre forme de diabète, les jeûnes prolongés, le déséquilibre antérieur, la présence d'éléments stressants sont des indications absolues d'une insulinisation associée à la perfusion de glucose.

Les médecins sont confrontés à de plus en plus de demandes liées aux jeûnes rituels (Ramadan, Kippour ou Carême). Il faut considérer ces périodes comme des jeûnes courts sans stress surajouté (voir plus haut). Cependant les conseils donnés à cette occasion exigent du temps d'explication pour le médecin et une vigilance du patient qui multipliera à cette occasion les contrôles de la glycémie capillaire. Les insulino-sécrétagogues ou l'insuline rapide seront conservés pour les seules phases alimentaires du rite (par exemple pour le ramadan les repas du soir et de fin de nuit). Pour tous les patients qui ne seraient pas capables d'assumer cette surveillance ou qui seraient particulièrement à risque, on pourra rappeler que toutes les religions acceptent qu'une situation de santé interdise cette pratique rituelle.

Réalisation d'un examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé chez un diabétique

On se méfiera de la réalisation de ces examens surtout chez les patients qui présentent une néphropathie avérée où il existe un risque de dégradation de la fonction rénale. L'indication en sera mûrement pesée. Il faudra s'assurer du maintien d'une diurèse dans les heures qui suivent. La consommation d'eau de Vichy, alcalinisante, peut être conseillée pour cette cure de diurèse (2 litres la veille et le jour de l'examen). Les radiologues en général préfèrent que les patients sous metformine arrêtent ce médicament 48 heures auparavant même si le risque est plus théorique que pratique. Chez le patient présentant une insuffisance rénale, il est préférable de réaliser ces examens en milieu hospitalier pour permettre la mise en place de protocole spécifique et une surveillance médicale dans les suites proches.

Corticothérapie transitoire et diabète

La corticothérapie n'est pas formellement contre-indiquée chez le diabétique. Il convient seulement d'en peser les indications peut-être encore plus que chez le sujet non diabétique. La plupart des corticothérapies *per os*, systémiques ou par infiltration, sont hyperglycémiantes. On se méfiera tout particulièrement des infiltrations avec un corticoïde retard, susceptibles de déséquilibrer le diabète pendant 2 à 3 semaines. Dans la mesure du possible, on fera en sorte que cette administration ait lieu au cours d'une période de bon équilibre. On préviendra le patient de ce désagrément possible et on mettra en place les ajustements thérapeutiques nécessaires. En revanche, les corticothérapies muqueuses, sauf doses excessives, retentissent peu sur le niveau glycémique.

Les corticothérapies massives, en flash ou non, peuvent provoquer un coma hyperosmolaire et la surveillance glycémique devra être particulièrement attentive à ce risque.

Quand faut-il hospitaliser un diabétique ?

Un diabète qui commence chez un enfant ou un sujet jeune est très suspect d'un diabète de type 1. L'hospitalisation *princeps* dans un service spécialisé est indispensable sans délai. Elle permet d'établir le diagnostic nosographique, de choisir le meilleur schéma thérapeutique, d'inculquer au patient et à son entourage les règles de surveillance et de prévention des risques, de lui permettre d'acquérir des savoir-faire, de choisir les meilleurs matériels pour son traitement, de gérer au mieux le stress de l'annonce d'une maladie chronique, de lui fournir les coordonnées des associations de patients.

Dans le diabète de type 2, l'hospitalisation peut s'imposer lors de la mise sous insuline surtout s'il s'agit d'un schéma « basal–bolus ». Elle peut être requise en cas de grande insulino-résistance chez un patient obèse déséquilibré en dépit de doses importantes d'insuline (> 100 unités/jour). Ce cas de figure peut souvent être spectaculairement amélioré par la mise sous un régime à très faible apport calorique (VLCD) réalisé sous surveillance médicale stricte.

Dans les deux formes de diabètes, l'hospitalisation traditionnelle sera envisagée aussi pour les diabètes avec complications sévères, déséquilibres et/ou instabilités persistants et inexpliqués ou affection intercurrente grave. Les troubles trophiques des extrémités, surtout s'ils sont surinfectés ou compliqués, relèvent, du moins au début, d'une hospitalisation dans un centre spécialisé.

En fait, des alternatives à l'hospitalisation traditionnelle (hospitalisation de jour, holters glycémiques, sessions d'éducation thérapeutique, cliniques du « pied », établissements diététiques…) ont ces dernières années permis d'espacer et de raccourcir le recours à l'hospitalisation traditionnelle sans le supprimer cependant.

Chapitre 27

Vie sociale et diabète–rôle des associations de malades

PLAN DU CHAPITRE

Le diabète retentit sur la vie sociale des individus beaucoup plus qu'on ne le pense. Le médecin traitant peut être interrogé par son patient pour des sujets apparemment extramédicaux mais pour lesquels le diabète pose problème comme l'orientation professionnelle ou des litiges avec l'employeur, des difficultés de reconnaissance de handicaps ou de retraite, le permis de conduire, des assurances-vie nécessaires à l'obtention de prêts. Il faut aussi conseiller les patients à propos de voyages qu'ils envisagent. Les associations de patients comme la Fédération française des diabétiques (FFD) ou l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD) peuvent aussi aider les patients quand ils sont confrontés à ces problèmes grâce à leurs services d'aide juridique. Nous n'envisagerons ici que les questions les plus fréquentes.

Orientation professionnelle

Il existe des professions interdites aux patients diabétiques mais les conséquences sont différentes selon que le diabète est antérieur à l'embauche ou survient chez un sujet titulaire. L'exemple de l'armée, de la gendarmerie et de la police nationale est à ce titre exemplaire puisque le diabète interdit le recrutement mais qu'un agent devenu diabétique conserve son emploi. Cependant, cette donne nouvelle peut modifier son type d'activités ou son avancement. Elle peut aussi le gêner s'il veut prolonger sa fonction après avoir fait son temps. Les interdits absolus à l'embauche concernent essentiellement les diabétiques traités par l'insuline, mais la prise de médicaments antidiabétiques qui sont à risque d'hypoglycémies peut être aussi une raison d'inaptitude.

Les métiers interdits par la loi aux diabétiques insulinés sont essentiellement des professions de sécurité : l'armée, la police, la marine, l'aviation civile et commerciale, certaines fonctions chez les roulants de la SNCF et de la RATP ou dans des entreprises similaires, les services de lutte contre les incendies. Des possibilités de déplacements dans des lieux supposés dangereux peuvent aussi interdire l'accès de certaines professions : les ingénieurs et techniciens géographes, les Eaux et Forêts, la fonction publique d'outre-mer… Les interdits peuvent aussi venir de l'impossibilité de détenir un permis pour conduire des engins ou des véhicules particuliers (chauffeur de poids lourd, transports en commun).

On peut être aussi amené à conseiller des jeunes dans leur orientation professionnelle. Il est habituel de les mettre en garde contre des métiers qui peuvent être gênés par d'éventuelles complications ou qui rendent plus difficile leur traitement insulinique, comme les professions qui exigent une excellente vision (horloger) ou des horaires très contraints (trois-huit et autres horaires flottants). Il faut néanmoins rester prudent et ne pas outrepasser notre responsabilité. Le choix du métier est éminemment personnel. Il n'est pas forcément bon, devant un patient passionné par une activité, d'induire une frustration qui risque de durer toute la vie.

Les patients ne sont pas obligés de révéler leur maladie à l'employeur, mais ils ne doivent pas la cacher au médecin du travail.

Statut d'adulte handicapé

Le diabète traité par l'insuline et ce d'autant plus qu'il est compliqué peut justifier une demande de statut d'adulte handicapé. On se méfiera cependant de ne pas engager des sujets trop jeunes dans cette voie car, en dépit des protections juridiques attachées à ce statut, le marché du travail peut se fermer pour des patients ainsi stigmatisés. Il est souvent nécessaire que le patient prenne les avis d'une assistante sociale ou d'une association de malades.

Le port d'une carte précisant que l'on souffre de diabète et que l'on est traité par insuline dans son portefeuille peut être utile en cas d'hypoglycémie grave avec troubles de la

conscience pour guider les sauveteurs. Il est bon aussi que les coordonnées du médecin traitant et/ou du service de diabétologie et le numéro de téléphone de la personne à prévenir en cas d'accident figurent sur cette carte.

Permis de conduire

L'arrêté du 21 décembre 2005 fixait les règles pour la délivrance ou le renouvellement d'un permis d'une personne atteinte de diabète en fonction du type de véhicule :

- pour les véhicules légers : permis provisoire, pour une durée de 6 mois à 5 ans. Une interprétation des textes avait permis l'attribution dans certains cas d'un permis définitif;
- pour les véhicules lourds (poids lourds et transports en commun) : compatibilité possible pour les personnes traitées par comprimés ou avec une injection d'insuline le soir si la conduite avait lieu de jour. Le traitement par multi-injections d'insuline était incompatible avec ce permis. Des visites médicales régulières étaient prévues en fonction de l'âge du conducteur.

  Les règlements ont changé récemment :
- pour le groupe léger, la délivrance et le renouvellement du permis seront conditionnés au fait de ne pas avoir eu plus de deux hypoglycémies sévères (assistance nécessaire d'une tierce personne) au cours des 12 mois précédents. La compréhension du risque hypoglycémique sera également évaluée par les médecins de la Commission primaire. Le permis aura une durée maximale de 5 ans renouvelable;
- pour le groupe lourd, le nombre d'injections d'insuline ne sera plus déterminant. Plusieurs critères feront l'objet d'une attention particulière lorsque la personne suit un traitement pouvant conduire à une hypoglycémie (insuline et certains autres médicaments) : même critère de récurrence d'hypoglycémies sévères au cours des 12 derniers mois que précédemment, autosurveillance glycémique, complications éventuelles pouvant interdire la conduite. Le permis aura une durée maximale de 3 ans renouvelable.

La déclaration du diabète à l'assureur du véhicule est souhaitable car il existe en général une clause dans le contrat d'assurances attestant que l'on n'est pas atteint d'une maladie augmentant le risque ou associé à un risque particulier. Cette déclaration n'entraîne aucune sur-prime.

Accès aux assurances-vie

Les patients diabétiques peuvent souhaiter avoir accès aux assurances-vie. Ils peuvent y être aussi contraints, notamment quand ils ont besoin de contracter un emprunt auprès d'une banque. Les patients diabétiques ne doivent rien cacher de leur état sur le questionnaire de santé qui leur est remis car, en cas de problème, la couverture du risque peut être supprimée à tout moment, suite à la fausse déclaration. Le diabète peut conduire les compagnies d'assurance à refuser ou à limiter la couverture financière ou encore à assortir la couverture du risque de sur-primes importantes. Il faut inciter les patients à mettre en concurrence les diverses entreprises du marché. La FFD grâce à un contrat de groupe peut aussi aider certains patients à accéder à cette couverture avec des frais raisonnables.

Voyages

Les diabétiques, même s'ils sont traités par l'insuline, peuvent voyager quelle que soit la destination touristique. Ils doivent seulement organiser préalablement leur voyage avec leur médecin traitant et prendre quelques précautions.

Avant le départ

Le traitement antidiabétique est remis à jour avec une nouvelle prescription. Il est important d'y faire figurer la dénomination commune internationale (DCI) des médicaments pour faciliter leur achat dans une pharmacie étrangère en cas de besoin. On n'oubliera pas de rappeler au patient et à son entourage les conduites à tenir en cas d'hypoglycémie ou de cétose. En fonction de la destination, il peut être utile d'expliquer les règles habituelles de prudence (conseils de circonspection alimentaire, protection contre les moustiques, protection solaire…) et de prescrire des traitements contre la turista ou des risques plus spécifiques (vaccinations, prophylaxie palustre…). En cas de traitement insulinique et de décalage horaire supérieur à 3–4 heures, un schéma d'adaptation des doses sera expliqué en fonction du plan de vol.

On conseillera fortement au patient de souscrire une assurance de rapatriement, surtout s'il part dans des pays où les infrastructures sanitaires sont précaires.

À l'aéroport

Le patient doit être en possession d'une ordonnance récente précisant l'ensemble de son traitement. Un certificat complémentaire en anglais n'est nécessaire que pour les patients sous pompe à insuline. Il portera dans son bagage à main le traitement pour le voyage avec une marge conséquente. L'ensemble du traitement pourra être réparti entre les bagages à main et ceux mis en soute afin de pallier toute perte, retard ou vol de valise. L'insuline peut être mise dans des bagages allant en soute. Les risques de gel sont infimes. On la placera dans une serviette roulée ou dans un container isotherme, au milieu de la valise. Les blocs réfrigérants pour conserver l'insuline sont inutiles.

Autres conseils

Pour la route, le conducteur multipliera les contrôles glycémiques. Il fera régulièrement des pauses de sécurité pour éviter la fatigue et réaliser ces contrôles. Il ne reprendra le volant que si sa glycémie est au moins revenue à la normale. Du sucre doit être en permanence dans le vide-poches.

Sports

Les seuls sports formellement interdits aux patients souffrant de diabète traité par l'insuline sont les sports aériens et automobiles. Certains sports ne peuvent s'exercer que sous certaines conditions et dans un cadre strict comme la plongée sous-marine. Les associations de patients pourront conseiller un individu qui voudrait

faire des activités extrêmes et lui indiquer des clubs ou des organisations qui permettent de les exercer sans risque excessif.

Associations de patients diabétiques

Les deux principales associations sont la Fédération française des diabétiques (FFD) et l'Aide aux jeunes diabétiques (AJD) (encadré 27.1). La première regroupe la plupart des diabétiques de France et est à ce titre le plus représentative auprès des pouvoirs publics. La seconde concerne plutôt les enfants diabétiques et leur famille. Chacune dispose de filiales locales. Ces associations jouent des rôles importants justifiant que les patients y adhèrent en masse. Elles sont des interlocuteurs incontournables pour défendre les diabétiques à tous les niveaux de la société : système de santé, Code du travail, cartes de séjour, discriminations diverses… Elles publient des magazines d'information, organisent des colloques, collaborent avec les sociétés savantes concernées, lèvent des fonds pour la recherche… Elles sont des soutiens en cas de détresses particulières : aide juridique, soutien psychologique avec des patients aidants, mobilisation de ressources sociales locales… Elles animent des formations et organisent de nombreuses activités : randonnées, colonies de vacances, expéditions sportives… Ces activités aident les patients diabétiques à se sentir moins isolés et leur redonnent le goût à une vie plus sociale. Il est nécessaire de les faire connaître auprès des patients et d'inciter ceux-ci à y adhérer.

Encadré 27.1 **Coordonnées des deux principales associations de patients diabétiques en France**

Fédération française des diabétiques (FFD)

88, rue de la Roquette – 75544 Paris Cedex 11
Tél. : 01 40 09 24 25, Fax : 01 40 09 20 30
Site Internet : www.afd.asso.fr
E-mail : afd@afd.asso.fr

Aide aux jeunes diabétiques (AJD)

9, avenue Pierre de Coubertin – 75013 Paris
Tél. : 01 44 16 89 89, Fax : 01 45 81 40 38
Site Internet : www.ajd-educ.org
E-mail : ajd@ajd-educ.org

Chapitre 28

Les bases de la nutrition
Nutriments, aliments, énergétique, comportement alimentaire

PLAN DU CHAPITRE

S'alimenter a pour but de satisfaire au mieux les besoins énergétiques (macronutriments) et les besoins qualitatifs (micronutriments) d'un individu en toutes circonstances. La nutrition regroupe l'ensemble des connaissances sur les nutriments, les aliments qui en sont les pourvoyeurs et les comportements qui aboutissent à leur ingestion en adéquation avec des besoins variables selon la situation physiologique ou pathologique.

La dépense énergétique totale (DET) correspond au coût de la vie active. Les aliments apportent les substrats nécessaires à la production d'énergie qui se concrétise par la synthèse d'ATP (adénosine triphosphate). Chaque macronutriment a la capacité de produire une certaine quantité d'ATP transformée secondairement en chaleur.

La calorie est une unité de chaleur correspondant à l'énergie obtenue par l'hydrolyse de l'ATP et la libération de phosphore.

Macronutriments

Hydrates de carbone (CHO)

Les CHO (glucides) sont des nutriments dont l'intérêt énergétique est considérable puisqu'ils couvrent globalement 50 à 60 % des besoins énergétiques : 1 g de glucides apporte 4 kcal. Les glucides assurent l'homéostasie glycémique et peuvent être stockés dans le foie et le muscle sous la forme de glycogène (qui est au monde animal ce que l'amidon est au monde végétal). Le stockage du glycogène est limité à 300 g, soit une réserve énergétique de 1 200 kcal.

Classification

La classification des membres de cette famille très hétérogène est difficile. L'usage veut que l'on distingue les glucides simples et les glucides complexes selon leur formule, les glucides rapides et lents selon leur vitesse d'absorption et leur pouvoir hyperglycémiant exprimé par l'index glycémique. Les glucides simples ont un pouvoir sucrant variable. On distingue aussi les glucides digestibles à destinée métabolique et ceux non digestibles (les fibres). Aucune de ces classifications n'est exempte de critique, aucune ne rend totalement compte des propriétés physicochimiques et fonctionnelles des glucides. Parmi les glucides digestibles, on distingue les mono- et disaccharides et les polysaccharides dont le processus de digestion et la destinée métabolique sont différents.

Mono- et disaccharides

Les monosaccharides alimentaires regroupent les produits de l'hydrolyse de l'amidon (glucose), le fructose et le galactose. Le ribose et le déoxyribose sont des pentoses de synthèse endogène dont la destinée est de produire des acides nucléiques.

Les disaccharides sont représentés par le saccharose (ou sucre de cuisine) qui a un pouvoir sucrant et par le lactose.

Mono- et disaccharides sont considérés comme des sucres « simples » mais ils ne sont pas pour autant tous « rapides » puisque le fructose se comporte comme un sucre « lent ». Seuls le glucose et, à un moindre degré, le saccharose sont à considérer comme des sucres « rapides », ce qui sous-entend qu'ils entraînent une hyperglycémie précoce et importante.

Polysaccharides (ou sucres complexes)

Les polysaccharides sont des glucides de structure complexe regroupant l'amidon, l'amylopectine et l'amylose, qui sont des polymères du glucose digestibles après cuisson et la cellulose qui n'est pas digestible. Néanmoins 2 à 5 % des amidons s'avèrent résistants aux enzymes digestives et sont un substrat

de fermentation pour le microbiote colique qui les transforme en acides gras à chaîne courte. Les fibres alimentaires sont des hydrates de carbone complexes non digestibles.

Digestion et absorption

Les glucides ne sont absorbés que sous forme de monosaccharides obtenus par une hydrolyse qui débute dès l'ingestion sous l'effet de l'amylase salivaire. Les amylases salivaires et pancréatiques produisent du maltose et du maltotriose dont l'hydrolyse se poursuit dans la bordure en brosse intestinale. D'autres enzymes intestinales (disaccharidase, lactase) complètent la digestion des disaccharides formés. La glucosidase transforme les disaccharides en glucose.

La vitesse d'absorption des glucides sous forme de glucose dépend en principe de la complexité chimique des CHO ingérés et de la présentation des glucides. La conversion de l'amidon en glucose dépend de l'existence ou non d'une enveloppe protéique protégeant l'amidon, de l'intrication avec des fibres de structure ou de l'association à d'autres nutriments au sein d'un repas composé. L'absorption de l'isomère dextrogyre du glucose est rapide du fait d'une absorption active. En revanche, l'absorption de l'isomère lévogyre du glucose, du galactose, du sorbitol (alcool du glucose) et du xylitol (alcool du xylose) se fait par diffusion passive avec un seuil limitant de l'ordre de 50 g. Au-delà de ce seuil, ces glucides ont un effet osmotique responsable d'inconfort digestif (diarrhée). Le fructose est absorbé par un procédé de diffusion facilitée avec un seuil limitant de 100 g.

Métabolisme

Les conséquences métaboliques de l'ingestion des glucides ne se limitent pas à une équation énergétique mais doivent prendre en compte l'importance de la Charge glucosée qui parvient dans la circulation générale et la cinétique de l'hyperglycémie. Lors du premier passage hépatique du glucose, la formation de glycogène évite une hyperglycémie post-absorptive excessive.

La glycolyse, la phosphorylation oxydative et le cycle tricarboxylique de Krebs génèrent de l'ATP. L'augmentation de l'ATP détermine une élévation de l'acide oxalo-acétique et de l'acétyl-CoA, qui stimule la synthèse des acides gras. Un excès d'apport glucidique aboutit à un stockage énergétique sous forme de graisse dès lors que les réserves glycogéniques sont saturées.

Dans les muscles, le métabolisme anaérobie du glucose produit des pyruvates transportés vers le foie ou transformés *in situ* en CO_2. En cas d'effort très important, les pyruvates produisent des lactates dont l'accumulation peut provoquer des crampes musculaires.

L'insulino-sécrétion induite par l'hyperglycémie stimule la formation de glycogène alors que le glucagon stimule la glycogénolyse hépatique et musculaire.

L'homéostasie glucosée est fondamentale. Diverses procédures évitent les effets néfastes d'un apport inconstant et discontinu en glucose aux organes strictement glucodépendants que sont le cerveau (140 g de glucose par jour), les éléments figurés du sang et la médulla rénale. Une néoglucogenèse hépatique se met en place lorsque les réserves en glycogène sont épuisées. Un jeûne prolongé induit une cétogenèse à partir des acides gras libres dont la bêta-oxydation produit des corps cétoniques utilisables à des fins énergétiques par les organes non glucodépendants. En même temps, l'utilisation préférentielle des acides gras pour assurer l'énergétique musculaire (cycle de Randle) réalise une épargne glucosée.

Caractéristiques nutritionnelles des glucides

En nutrition, le pouvoir hyperglycémiant, le destin métabolique et le pouvoir sucrant comptent davantage que la structure biochimique. Ainsi un sucre simple comme le fructose, monosaccharide à fort pouvoir sucrant, élève moins la glycémie que ne le fait un sucre complexe comme l'amidon du pain blanc. L'**index glycémique** et la **charge glycémique** induite par un glucide sont des paramètres mieux adaptés.

Index glycémique

L'index glycémique (IG) exprime le degré d'hyperglycémie induit par un aliment. L'IG est défini comme « l'augmentation de l'aire sous la courbe induite par une portion de 50 g d'hydrates de carbone d'un aliment donné exprimée en pourcentage de la même quantité d'hydrates de carbone d'un aliment standard (glucose ou 50 g de pain blanc) consommée par le même sujet ». Un IG > 70 % est élevé alors qu'un IG < 50 % est bas. L'IG varie en fonction de nombreux facteurs liés aux conditions d'ingestion et dont ne peuvent rendre compte les tables : proportion de glucides simples, nature des amidons, présence de fibres, mode de cuisson, teneur en lipides et en protéines de l'aliment ou du repas auquel il est intégré, processus industriel subi. Il existe une grande variabilité de l'IG intra- et interindividuelle et selon les espèces d'un même aliment (figure 28.1). L'IG est plus élevé au petit-déjeuner qu'au déjeuner. L'alimentation traditionnelle comportant des féculents et des céréales peu raffinées a un IG plus faible que celui de l'alimentation industrielle et moderne.

Charge glycémique

La charge glycémique (CG) apparaît plus pertinente que l'index glycémique. Elle est obtenue en multipliant l'IG par la quantité de glucides contenue dans une portion d'un aliment donné. La notion de CG est mieux adaptée à la pratique nutritionnelle parce qu'elle permet de comparer les portions consommées habituellement. À titre d'exemple, l'IG des carottes est de l'ordre de 50 mais la quantité totale de glucides apportée par une portion de carottes est faible puisque la teneur en glucide est de l'ordre de 12 g/100 g.

Glucides et nutrition

Une alimentation à faible charge glycémique est associée à une diminution du risque cardiométabolique, à une amélioration de la résistance à l'insuline et à une optimisation de l'utilisation glucosée. L'augmentation des apports en fruits et légumes et en fibres non digestibles est une manière indirecte d'obtenir une réduction de la charge glucidique.

Il est souhaitable d'assurer un apport glucidique important d'environ 50 à 55 % de la ration énergétique dans le but de réduire les apports énergétiques d'origine lipidique tout en préservant l'objectif de charge glycémique faible.

La consommation de fructose est recommandable sous forme de fruits mais non sous forme de glucides d'addition dans l'alimentation industrielle car le fructose ingéré en excès (> 50 g/j) induit une élévation des triglycérides et de l'acide urique.

La tolérance digestive au lactose diminue avec l'âge.

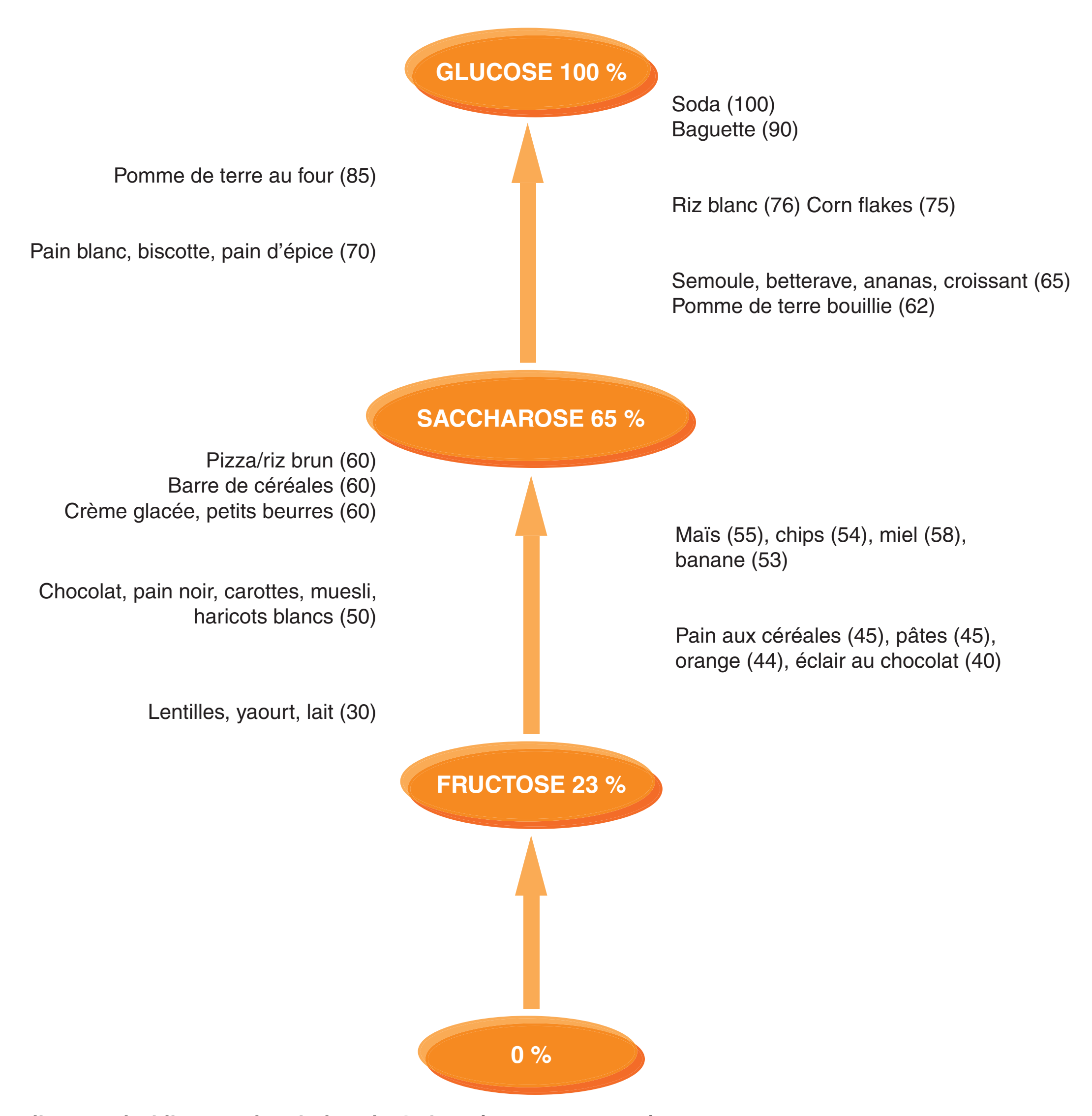


Figure 28.1 Aliments glucidiques et leur index glycémique (en pourcentages).

Tableau 28.1 **Les fibres alimentaires.**

Fibres solubles	Fibres insolubles
Pectines	Cellulose
Gommes	Lignines
Glucanes (avoine)	Certaines hémicelluloses
Alginates (algues)	
Certaines hémicelluloses	

Glucides non digestibles ou fibres alimentaires

Classées en fibres insolubles et solubles (tableau 28.1), les fibres alimentaires n'apportent pas d'énergie et agissent sur la vidange gastrique, le transit intestinal et l'équilibre du microbiote intestinal qui peut les dégrader en partie. Elles interagissent avec l'absorption des glucides digestibles en réduisant leur IG. Il est recommandé de majorer la consommation de fibres (15 g/1 000 kcal) pour moitié insolubles et pour moitié solubles en privilégiant les apports sous forme naturelle : légumes, légumineuses, fruits, grains entiers. L'enrichissement en fibres solubles sous forme de glucane (provenant de l'avoine) est néanmoins possible, surtout lors du petit-déjeuner. Des méta-analyses ont confirmé qu'une alimentation riche en fibres s'avérait protectrice vis-à-vis des maladies cardiovasculaires et métaboliques, du surpoids et de certains cancers.

Protéines

Les protéines sont des chaînes d'acides aminés (AA) dont chacun porte un radical azoté. Elles apportent 4 kcal/g et ont le statut de macronutriment énergétique. Les AA sont les substrats des synthèses protéiques endogènes et ont un rôle métabolique dans la mesure où les protéines constituent une réserve énergétique et que certains AA participent à la néoglucogenèse hépatique et à la cétogenèse.

Digestion et absorption

Les protéines ingérées sont digérées grâce à la pepsine gastrique et la trypsine pancréatique. Transformées en peptides, elles sont ensuite dégradées en AA et en dipeptidase par des protéases pancréatiques et intestinales.

Métabolisme protéique

Le destin des AA est divers. La synthèse protéique hépatique est orientée par des signaux métaboliques. En cas d'agression ou d'inflammation aiguë, les substrats aminés sont utilisés de façon préférentielle pour la synthèse des protéines de la phase aiguë au détriment d'autres protéines telles que l'albumine. La concentration d'albumine et d'autres protéines dites de la « nutrition » traduisent l'état du *pool* protéique et l'état nutritionnel.

Le catabolisme protidique fournit des radicaux aminés (NH_2) qui sont intégrés dans le foie dans le cycle de l'uréogenèse pour être éliminés dans les urines.

Qualité biologique des protéines : les AA essentiels

La valeur biologique d'une protéine traduit sa capacité d'assimilation qui dépend de la nature des AA qui la composent. Les AA essentiels, au nombre de neuf, ne peuvent être synthétisés chez l'homme. C'est à l'alimentation d'assurer leur approvisionnement puisque l'organisme est incapable de les synthétiser. La qualité biologique est définie par la proportion d'AA utilisables sans augmentation des pertes azotées.

La qualité d'une protéine alimentaire est optimale lorsqu'elle apporte tous les AA essentiels. Les protéines d'origine animale satisfont ce critère ce qui n'est le cas d'aucune protéine végétale. Il est nécessaire d'associer plusieurs végétaux différents de façon à couvrir les besoins en AA selon le principe de la complémentarité. Un aliment végétal donné peut pallier le déficit d'un AA dit « limitant » (tableau 28.2).

Besoins protéiques

Les besoins protéiques font l'objet d'ANC spécifiques selon l'âge, le sexe, l'état physiologique et l'activité physique. Les besoins protéiques minimum ou indispensables sont ceux qui assurent une bonne santé chez l'adulte ou une croissance normale chez l'enfant. Ils sont de 0,35 g/kg de protéine mais en réalité ce chiffre est porté à 0,55 g/kg/j après application d'un coefficient de correction de sécurité pour tenir compte des variations individuelles. Enfin, les apports conseillés globaux de la population générale ont été fixés à 0,8 g/kg/j chez l'adulte.

Tableau 28.2 **Les différents acides aminés.**

AA essentiels	AA non essentiels
Valine, histidine, leucine, isoleucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane	Arginine, alanine, glutamine, aspartate, asparagine, glyine, proline sérine Cystéine*, tyrosine*

* Ces AA deviennent essentiels si leurs précurseurs (méthionine et phénylalanine) sont présents en quantité insuffisante.

Protéines et santé

Un apport protéique de bonne valeur biologique couvrant les besoins est considéré comme un prérequis pour un état de santé optimal.

La carence protéique chronique a des conséquences redoutables : troubles de la croissance chez l'enfant, fragilité cutanée avec retard de cicatrisation, altération des défenses immunitaires avec un risque accru d'infection, catabolisme protéique avec sarcopénie et ostéopénie. Elle est particulièrement redoutée aux âges extrêmes de la vie. L'excès d'apport protéique n'est pas non plus souhaitable : un régime hyperprotidique augmente la pression de perfusion glomérulaire, ce qui prédispose à l'insuffisance rénale chronique.

Lipides

Les lipides alimentaires regroupent les graisses de structure des aliments et les corps gras d'addition. Ce sont des sources importantes d'énergie (9 kcal pour 1 g). Ils améliorent la palatabilité des aliments et des mets en leur donnant une onctuosité. Les acides gras (AG) qui composent la plupart d'entre eux sont définis par la longueur de la chaîne (nombre d'atomes de carbone), par le nombre de doubles liaisons et par la configuration isomérique cis (habituelle) ou trans. La nomenclature d'usage distingue les graisses saturées (AGS), mono-insaturées (AGMIS) et polyinsaturées (AGPIS). La notion de saturation fait référence à la présence ou non de doubles liaisons entre les atomes de carbone qui constituent le squelette des AG (tableau 28.3).

Digestion et absorption

Les lipides hydrophobes en phase aqueuse subissent une digestion mécanique et partiellement chimique (lipase gastrique) dans l'estomac où ils sont émulsifiés en fines gouttelettes lipidiques. Cette miscellisation est maintenue grâce aux sels biliaires. La lipase pancréatique clive les triglycérides (TG) en AG et en monoglycérides qui sont absorbés dans la partie proximale du jéjunum. Les AG à chaîne courte pénètrent dans le sang portal où ils se lient à l'albumine pour parvenir au foie. Les AG à chaîne longue sont

Tableau 28.3 **Apport lipidique : les différents acides gras.**

AG	Saturés	Mono-insaturés	Polyinsaturés
Chaînes courtes Chaînes moyennes Chaînes longues : – acide palmitique – acide stéarique	C4-C8 C10-C12 C14-C18 C16 C18		
Acide oléique		C18:1	
Acide linoléique Acide alpha-linolénique Acide arachidonique Acide eicosapentaénoïque (EPA) Acide docosahexaénoïque (DHA)			C18:2 n-6* C18:3 n-3* C20:4 n-6 C20:5 n-3 C22:6 n-3

* AG essentiels.

réestérifiés en TG dans l'entérocyte puis transportés dans la lymphe sous forme de chylomicrons. Les TG à chaîne moyenne sont absorbés plus rapidement du fait d'une plus grande solubilité. Ils sont en grande partie absorbés directement dans le sang portal sans subir de réestérification ce qui fait leur intérêt en cas de malabsorption des graisses.

Le cholestérol est absorbé par un processus actif à un taux de 30 à 70 % pour partie sous forme de cholestérol alimentaire et pour partie sous forme de cholestérol contenu dans la bile. Le solde, séquestré par les acides biliaires, est éliminé dans les selles.

L'élimination fécale des graisses ne dépasse pas 4 à 6 g/j quelle que soit la quantité de lipides ingérés.

Métabolisme lipidique

Les AG des TG sont une source d'énergie utilisable par la plupart des organes à l'exception du cerveau. Le cholestérol et les phospholipides sont surtout des constituants des membranes.

Les AG circulants proviennent soit des chylomicrons (à la phase postprandiale) et d'autres lipoparticules, soit des réserves adipeuses (jeûne) sous l'action d'une lipoprotéine lipase. Les chylomicrons assurent l'essentiel du transport des TG réestérifiés dans l'entérocyte. Les AG libérés dits « libres » pénètrent dans les mitochondries pour produire de l'ATP dans le muscle et le tissu adipeux. Les AG non utilisés à des fins énergétiques sont réestérifiés en TG. Une alimentation riche en glucides a tendance à diminuer le taux des acides gras libres (AGL) et à favoriser la synthèse des TG de réserve en cas d'apport énergétique excessif.

La mise en réserve des AGL non utilisés se fait sous la forme de TG dans le tissu adipeux. Les réserves, d'environ 120 000 kcal, sont utilisables après une lipolyse favorisée par l'insulinopénie absolue lors des états de jeûne ou relative en cas d'insulino-résistance.

Les AG circulants captés par le foie sont incorporés dans les lipoparticules VLDL qui constituent l'essentiel des hypertriglycéridémies observées en pathologie, notamment dans les situations d'insulino-résistance. La nature des lipides alimentaires influence la composition des graisses de réserve du tissu adipeux et la composition des VLDL.

Acides gras

Graisses saturées (AGS)

Les AGS sont associés à un risque cardiovasculaire accru alors que les AGMIS et les AGPIS sont neutres ou bénéfiques. En réalité les AGS ne sont pas tous délétères ; il en est certains qui sont probablement neutres voire bénéfiques (certains AGS à chaîne courte des produits laitiers et l'acide stéarique C18). En pratique, ils sont reconnaissables parce qu'ils sont solides à température ambiante.

Acide oléique

Graisses mono-insaturées (AGMIS)

L'acide oléique (C18:1 n-9) est le représentant emblématique des AGMIS et est associé au régime méditerranéen.

Graisses polyinsaturées (AGPIS)

Certains sont indispensables comme l'acide linoléique (C18:2 n-6) ou l'acide alpha-linolénique (C18:3 n-3). Grâce à l'activité de la lipoxygénase et de la cyclo-oxygénase, ils sont à l'origine d'eicosanoïdes aux fonctions parfois opposées selon qu'ils sont issus d'AGPIS n-3 ou n-6.

AG essentiels n-3

Les dérivés n-3 ont globalement des effets favorables pour la santé avec des propriétés fibrinolytiques et anti-inflammatoires.

L'acide α-linolénique contenu en abondance dans l'huile de colza, les noix et le soja et les acides eicosapentaénoïque (C20 n-3) (EPA) et docohexaénoïque (C22 n-3) (DHA) apportés par les produits marins (saumon, maquereaux, sardines) sont des AG n-3 qui sont à l'origine de leucotriènes et de thromboxanes aux effets favorables : diminution du risque de mort subite, effets favorables sur la cancérogenèse, l'athérogenèse et le vieillissement. Une supplémentation en AG n-3 permet de limiter la compétition enzymatique avec les AG n-6 qui sont métabolisés par les mêmes enzymes mais qui sont à l'origine de composés moins favorables pour la santé. Il serait souhaitable que le rapport des AG n-6/AG n-3 soit de l'ordre de 1 à 5 et non supérieur à 10 comme il l'est dans l'alimentation occidentale.

AGPIS non essentiels n-6

Les AGPIS non essentiels n-6 ont la réputation d'être favorables pour la santé mais en cas d'apport excessif, les AGPIS n-6 sont fragilisés par l'oxydation, ce qui rend athérogènes les lipoparticules qui en contiennent en abondance.

Lipides particuliers : acides gras trans et conjugués de l'acide linoléique (CLA)

La majorité des AG sont de configuration spatiale isomérique « cis ». Certains AG sont de configuration « trans ». Les AG trans naturels sont présents dans les produits issus des ruminants (lait et dérivés). Ils ne semblent pas avoir d'effets délétères en termes de risque cardiovasculaire. En revanche, les AG trans issus de l'hydrogénation catalytique partielle utilisée par l'industrie agroalimentaire sont délétères. La différence entre les AG trans naturels et artificiels tient à leur composition en isomères ce qui permet aux premiers d'être métabolisés. L'ingestion d'AG trans obtenus par hydrogénation industrielle est associée à une augmentation du cholestérol-LDL et une diminution du cholestérol-HDL avec une augmentation du risque cardiovasculaire d'environ 25 % par augmentation de 2 % des AG trans. En revanche, l'acide vaccénique peut être converti en acide ruménique, conjugué de l'acide linoléique (CLA) qui a des propriétés anticarcinogènes et protectrices vis-à-vis du risque cardiovasculaire. L'Anses a proposé de limiter les AG trans à moins de 2 % de la ration énergétique. En France, les produits commercialisés ont des teneurs réduites en AG trans.

Cholestérol

Le cholestérol n'est contenu que dans les aliments d'origine animale. Les stérols et stanols (équivalent du cholestérol dans le monde végétal) interfèrent avec l'absorption du cholestérol et peuvent réduire son taux. L'essentiel du cholestérol circulant provient d'une synthèse endogène. L'enrichissement en phytostérol est associé à une diminution de la cholestérolémie.

Besoins lipidiques

- Il est admis que la ration lipidique alimentaire devrait représenter 35 à 40 % de la ration énergétique avec une répartition théorique d'environ 12 % pour les AGS, 15 à 20 % pour les AGMIS et 6 à 8 % pour les AGPIS. L'apport lipidique global minimum est fixé à 20 ou 25 g/j mais l'apport en AGPIS n-3 devrait être d'au moins 2 g/j. Dans les situations où l'apport glucidique doit être réduit (hypertriglycémie), la part des lipides est proportionnellement augmentée au bénéfice des AGMIS (20 %).
- Récemment l'ANSES a proposé de considérer deux catégories d'AG (tableau 28.4) :
  - les **AG indispensables** :
    – l'apport conseillé en **acide linoléique**, précurseur de la famille des AG n-6 est limité à 4 % des apports énergétiques totaux (AET) afin de respecter un apport linoléique/alpha-linolénique < 5 souhaitable pour la prévention des maladies cardiovasculaires et de l'inflammation,
    – les besoins en **acide alpha-linolénique**, précurseur de la famille des AG n-3 ont été fixés à 1 %,
    – l'apport en **DHA** devrait être de 250 mg/j ;
  - les **AG non indispensables** :
    – l'apport en **acide oléique**, représentant emblématique des AGMIS, a été augmenté à 15 à 20 % des AET,
    – les apports en **EPA** ont été fixés à 250 mg/j,
    – il reste à mentionner les **autres AG** parmi lesquels figurent, entre autres, l'acide arachidonique précurseur des composés eicosanoïdes, certains AG conjugués (acide ruménique) ou les acides gras trans. Les AG saturés ne devraient pas représenter plus de 10 % des AET.

Micronutriments

Diverses substances apportées par l'alimentation en faible quantité de l'ordre du milligramme ou du microgramme sont nécessaires pour assurer un état de santé optimal. Il s'agit de vitamines, minéraux, oligoéléments ainsi que d'autres composés regroupés sous le terme de microconstituants. Leur apport énergétique est négligeable et leur rôle est principalement qualitatif. Leur carence totale ou partielle a des répercussions de gravité inégale, en principe réversibles.

Composés organiques

Vitamines

Les vitamines regroupent des composés « essentiels » très hétérogènes par leur nature chimique et leur fonction. Elles sont nécessaires à la mise en œuvre de nombreux processus enzymatiques et synthèses. Leur production endogène est ou absente ou insuffisante (vitamine D) et nécessite parfois un précurseur (caroténoïdes pour la vitamine A). Leur carence peut être à l'origine d'une maladie caractérisée.

Les vitamines sont au nombre de treize. On distingue les vitamines selon leurs fonctions et selon leur hydrosolubilité ou leur liposolubilité. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont absorbées avec les autres graisses et sont stockées. Leur accumulation dans l'organisme à la suite d'un surdosage peut être toxique (vitamines A et D). Les vitamines hydrosolubles (vitamines du complexe B et vitamine C) sont absorbées plus facilement et éliminées dans les urines lorsque leur concentration plasmatique s'élève. Leur stockage est réduit (sauf la vitamine B12) et elles sont réputées non toxiques.

Vitamines liposolubles

L'apport est exclusivement exogène pour les vitamines A, E et K, endogène et exogène pour la vitamine D. L'absorption des vitamines liposolubles s'effectue essentiellement au niveau du grêle proximal. La biodisponibilité des vitamines liposolubles dépend de la qualité des fonctions entérocytaire, hépatobiliaire et pancréatique. Les fonctions physiologiques des vitamines liposolubles sont multiples et expliquent l'essentiel des manifestations cliniques observées au cours des carences en vitamines liposolubles.

Vitamines hydrosolubles

Toutes les vitamines hydrosolubles doivent être apportées par l'alimentation à l'exception de la vitamine B3 ou niacine qui peut être synthétisée en partie à partir du tryptophane. L'intestin grêle proximal est le siège de l'absorption de toutes les vitamines hydrosolubles sauf la vitamine B12 (cobalamine), absorbée au niveau de l'iléon terminal. La biodisponibilité dépasse 85 %. La vitamine B12 présente la particularité de devoir être, dans un premier temps, dissociée de ses protéines porteuses par l'acidité gastrique et les autres sécrétions pancréatiques et dans un deuxième temps, liée au facteur intrinsèque, sécrété par les cellules pariétales

Tableau 28.4 **Apport lipidique : nouvelle classification et recommandations pour un adulte consommant 2 000 kcal en % de l'apport énergétique total.**

	Acides gras indispensables				Acides gras non indispensables			
	Linoléique	α-linolénique	DHA	EPA	Laurique (C12) Myristique (C14) Palmitique (C16)	AGS	Oléique	Autres
	C12:2 n-6	C18:3 n-3	C22:6 n-3	C20:5 n-3			C18:1 n-9	
%	4	1			≤ 8	≤ 12	15-20	< 2
mg			250	250				

fundiques, pour pouvoir être absorbée. La majorité des cas de déficit en vitamine B12 sont en rapport avec la non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (maldigestion des cobalamines alimentaires).

Les vitamines hydrosolubles interviennent toutes dans les voies du métabolisme cellulaire en tant que coenzymes. Les fonctions de plusieurs de ces vitamines sont souvent intriquées. L'exemple type est celui de l'action des vitamines B6, B9 et B12 dans le métabolisme de l'homocystéine. Il n'est pas rare, de ce fait, d'observer des déficits combinés en vitamines hydrosolubles. Les manifestations cliniques reflètent la défaillance de ces fonctions coenzymatiques et sont très différentes selon la nature exacte de la fonction et du tissu cible de chacune des vitamines en question.

Substances vitamine-*like*

Certaines substances ont un rôle qualitatif intéressant quoique souvent mal défini. Leur synthèse endogène est possible mais une supplémentation améliore certains processus biologiques. La **choline** est un acide aminé considéré comme un constituant clé de la sphygomyéline et de la lécithine, lipides qui concourent à la structure des membranes cellulaires et des lipoparticules. La **taurine** impliquée entre autres dans la neuromodulation est aussi nécessaire pour la production de sels biliaires. Il pourrait être intéressant de compléter sa synthèse endogène à partir de la cystéine et de la méthionine. La **carnitine** est une substance azotée synthétisée à partir de la lysine et de la méthionine qui intervient dans les réactions de transestérification et dans le transport des AG à chaîne longue vers la mitochondrie. Sa synthèse endogène est globalement insuffisante chez l'enfant en bas âge. La **coenzyme Q** (ubiquinone), apparentée par sa structure à la vitamine E, intervient comme antioxydant et dans le transfert des électrons dans la mitochondrie. Elle a des effets potentiels sur le travail musculaire.

Microconstituants

Les bioflavonoïdes ou polyphénols regroupent un grand nombre de molécules censées avoir des effets biologiques favorables pour la santé en agissant sur la fonction endothéliale et en ayant des propriétés antioxydantes, antithrombogènes et antitumorales. Les fruits et légumes en général en sont particulièrement riches. Leur rôle exact et les apports conseillés sont encore mal connus chez l'homme.

Oligoéléments et minéraux

Ces éléments dont les besoins sont extrêmement variables, de l'état de trace à plusieurs centaines de mg (macrominéraux), ont en commun d'être non organiques.

Oligoéléments

Les oligoéléments interviennent dans de nombreux processus biologiques et enzymatiques. Les plus remarquables sont le fer (besoins journaliers de 20 mg pour un stock de 4 g), dont on connaît le rôle essentiel dans le transport de l'oxygène par l'hémoglobine, le cuivre, le zinc, l'iode, le fluor, le cobalt, le sélénium, le manganèse, le molybdène, le chrome, le nickel, le bore, l'arsenic, le vanadium et bien d'autres… Chacun a une ou plusieurs fonction(s) plus ou moins définie(s). Une carence aboutit le plus souvent à une maladie caractérisée.

Macrominéraux

Calcium

Le calcium a un rôle biologique considérable parce qu'il est un composant essentiel du squelette (il y a environ 1 kg de calcium dans l'organisme adulte) et qu'il est nécessaire à la contraction musculaire et à bien d'autres fonctions dont la coagulation. Les produits laitiers sont les meilleurs pourvoyeurs de calcium.

Phosphore

Intimement lié au calcium osseux sous la forme d'hydroxyapatite, le phosphore intervient également comme substrat de la synthèse des acides nucléiques, des phospholipides et dans la formation de l'ATP. Les aliments riches en protéines (produits carnés et laitiers) en sont une excellente source.

Magnésium

Élément de l'intégrité des mitochondries et cofacteur de plus de 300 enzymes, le magnésium est apporté par les légumes verts, les légumineuses, les céréales et les produits marins. Les réserves sont de l'ordre de 20 à 30 g pour des besoins journaliers supérieurs à 400 mg.

Potassium et sodium

Le potassium est le cation principal de l'espace intracellulaire. Il joue un rôle essentiel dans la régulation acido-basique et la dépolarisation membranaire. Le potassium est contenu en abondance dans les légumes et les fruits (surtout les agrumes).

Le sodium est le principal cation extracellulaire. Il joue un rôle majeur dans la régulation et la distribution hydrique et maintient le potentiel transmembranaire.

Besoins énergétiques

Besoins

Le principe de la conservation de l'énergie postule que les dépenses énergétiques d'un patient sont égales à ses apports caloriques. La mesure ou le calcul de la dépense énergétique permet d'évaluer les besoins caloriques nécessaires à maintenir l'homéostasie énergétique d'un sujet à un instant donné dans les conditions qui sont les siennes : repos, activité physique, agression métabolique. En pratique, il est plus facile de calculer les dépenses que de les mesurer.

La dépense énergétique regroupe plusieurs types de dépenses :

- dépense énergétique de repos : la dépense énergétique de repos (DER) ou métabolisme de base représente 60 à 65 % de la dépense énergétique totale (DET) d'un sujet sédentaire. Elle dépend de l'âge, du sexe et de la masse maigre (MM) et comporte une part de déterminisme génétique (pour 10 %). Elle est estimée en moyenne à 30 kcal/kg de MM. Elle peut être calculée de façon plus précise par la formule de Harris et Benedict ou estimée selon l'état nutritionnel ;

- dépense énergétique postprandiale : la dépense énergétique postprandiale (15 % de la DET) est liée au coût de la transformation et des échanges d'énergie. Elle varie selon les nutriments : 20 % pour les protéines, 8 % pour les glucides et 5 % pour les lipides ;
- dépense énergétique due à la thermorégulation : la dépense énergétique due à la thermorégulation est réduite dans les conditions actuelles de confort thermique (chauffage, climatisation) ;
- dépense énergétique due à l'activité physique : la dépense énergétique due à l'activité physique (15 % de la DET chez un sujet sédentaire) est la part la plus variable de la DET. La DET n'est pas la même chez tous les individus ayant un apport énergétique et des conditions de vie identiques. Il existe une fourchette de variation de l'ordre de 10 % ce qui peut avoir des conséquences pondérales notables au fil du temps. Les insuffisances ou les excès d'apports énergétiques peuvent être amortis par divers systèmes de régulation. Un excès d'apport déclenche l'action de cycles futiles associés à des protéines spécifiques découplantes (*uncoupling transfer proteins* [UCTP]) faisant traverser à l'énergie la membrane mitochondriale pour produire de la chaleur.

Mesure de la dépense énergétique

La calorimétrie directe est précise mais généralement inaccessible puisqu'elle nécessite une chambre calorimétrique.

La calorimétrie indirecte, *plus accessible*, évalue la dépense énergétique à partir de la mesure de ses échanges gazeux (consommation d'oxygène et production de CO_2).

Calcul des besoins caloriques

Il est habituellement réalisé à l'aide de l'équation de prédiction de Harris et Benedict en appliquant un coefficient de correction (tableau 28.5).

- DER (homme) = 664,7 + 13,75 poids (kg) + 5 taille (m) − 6,76 × âge (ans) ;
- DER (femme) = 655,1 + 9,56 poids (kg) + 1,85 taille (m) − 4,68 × âge (ans).

Mesure de l'activité physique

Partie variable la plus importante de la dépense énergétique d'un sujet en bonne santé, l'activité physique est évaluée par des questionnaires portant sur la fréquence, la durée et le type d'activité physique pendant une période de temps donnée. La connaissance du coût métabolique étant liée à chaque type d'activité physique exprimé en MET (*metabolic equivalent task*), il est possible de calculer le coût métabolique de l'activité physique totale rapporté à une semaine (MET · min · semaine^{-1}). D'autres techniques font appel à des podomètres, des accéléromètres ou des cardio-fréquencemètres et à des équations de prédiction.

Tableau 28.5 **Dépense énergétique de repos (DER) en kcal/kg/jour.**

	Homme	Femme
Formule de Harris et Benedikt	664,7 + 5,01 × T + 13,5 × P − 6,75 × A	655,1 + 1,85 T + 9,96 P − 4,88 × A
Estimation – Sujet normal – Maigreur – Obésité	P × 24,0 P × 30,8 P × 22,0	P × 22,5 P × 30,0 P × 20,7

T = taille en m ; P = poids en kg ; A = âge en années.

Densités alimentaires en nutrition

Densité énergétique

Elle traduit la quantité d'énergie apportée par 100 g d'aliments. Plus un aliment est « sec » (exemple les biscottes par rapport au pain) ou riche en lipides de constitution, plus il est dense en énergie. Un repas apportant la même quantité d'énergie aura un volume variable selon la densité énergétique des aliments qui le composent. Les fruits et légumes ont une densité énergétique faible.

Densité nutritionnelle

Elle traduit la teneur en micronutriments pour 1 000 kcal. Les graisses saturées et les glucides simples (le sucre) ont une faible densité nutritionnelle mais une haute densité énergétique. Les fruits et légumes ont une haute densité nutritionnelle (apport en minéraux, vitamines et microconstituants) et une faible densité énergétique. Une alimentation optimale pour la santé doit avoir la densité nutritionnelle la plus élevée possible en regard d'une densité énergétique faible tout en couvrant à la fois les besoins énergétiques et les besoins qualitatifs. Cet objectif peut être atteint en majorant la part des fruits et légumes et des glucides complexes, peu raffinés (riches en fibres).

Aspects particuliers du métabolisme

Stress oxydant (SO)

Le SO est un concept impliqué dans la physiopathologie du vieillissement, du cancer et des maladies chroniques. Il est pour une bonne part lié aux apports et au métabolisme des nutriments.

Dans les mitochondries, la réduction de l'oxygène génère l'ATP à haut potentiel énergétique. Toutefois 0,4 à 4 % d'électrons s'échappent et réagissent directement avec l'oxygène dissous dans le cytoplasme pour produire des espèces réactives à l'oxygène (ERO). Il s'agit de radicaux libres (anions superoxydes $^{\cdot-}O_2$ ou oxygène singulet $^1O_2$, acide hypochloreux et peroxynitrite). Formées en quantités trop importantes les ERO s'avèrent délétères en activant l'expression de gènes codant des cytokines pro-inflammatoires et des protéines d'adhésion ou en réagissant avec les protéines, les lipides membranaires et les lipoprotéines.

Une ligne de défense composée d'antioxydants enzymatiques (superoxyde dismutase zinc-dépendante, glutathion S transférase, etc.) ou non enzymatiques agissant en piégeant les radicaux libres (vitamines E, C, caroténoïdes, zinc, sélénium) permet à l'organisme de maintenir les ERO à une concentration acceptable et de retarder l'oxydation d'un substrat. D'autres antioxydants comme les polyphénols sont apportés par l'alimentation.

Un déséquilibre du système par production excessive d'ERO ou déficit des défenses antioxydantes crée un SO responsable de dommages cellulaires. Le SO favorise l'oxydation des constituants cellulaires avec production d'hydroxype-

roxydes à partir des lipides et de composés carboxylés à partir des protéines. Le SO favorise la formation des produits avancés de la glycation (AGE). La peroxydation lipidique dépend étroitement du statut oxydant et conduit à de nombreuses altérations structurelles ou fonctionnelles. L'attaque radiculaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de LDL oxydées qui s'avèrent particulièrement athérogènes.

Le SO peut être évalué par divers marqueurs dont les plus intéressants sont le rapport vitamine C/vitamine E (deux vitamines qui agissent en synergie), le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé, ou encore le dosage des isoprostanes (qui résultent de l'attaque des radicaux libres oxygénés sur l'acide arachidonique). Des marqueurs plus indirects, comme la protéine C réactive ultrasensible (qui intervient lors de la phase aiguë de l'inflammation), fournissent des indications sur le SO.

Produits terminaux de la glycation (AGE)

Ces produits encore dénommés *advanced glycation end products* (AGE) sont formés en permanence dans l'organisme mais aussi lors de la cuisson des aliments à la suite d'une réaction entre les glucides et les groupements aminés (réaction de Maillard). Les AGE circulants se lient à des récepteurs membranaires spécifiques qui assurent leur pénétration intracellulaire. Ils créent un stress oxydatif intracellulaire et activent diverses réactions modulant l'expression des gènes des cytokines pro-inflammatoires et les molécules d'adhésion. L'accumulation des AGE dans l'endothélium vasculaire et le système nerveux est associée au vieillissement et à de nombreuses maladies dont le diabète.

L'alimentation contemporaine est un pourvoyeur non négligeable d'AGE produits lors de la cuisson des aliments contenant des glucides et des protéines selon le principe de la réaction de Maillard (tableau 28.6).

La réduction du *pool* des AGE par une diminution de la charge alimentaire en AGE est un objectif important pour la prévention des maladies dites de société.

Régulation du comportement alimentaire

Le comportement alimentaire a pour finalité de maintenir l'homéostasie et d'assurer le bien-être physique, psychologique et social qui définit la santé. Il a une triple finalité :

- couvrir l'ensemble des besoins énergétiques et des composés biochimiques correspondant aux besoins biologiques ;
- répondre aux aspirations hédoniques (plaisir) ;
- satisfaire la symbolique correspondant à la dimension psychologique et culturelle de l'alimentation.

Tableau 28.6 **Teneur en AGE (kU/g) de quelques aliments.**

Aliments protéiques		Lipidiques		Glucidiques	
Bœuf rôti	60	Beurre	265	Gâteau	10
Poulet rôti	58	Huile	160	Pain	0,5
Fromage	56	Mayonnaise	94	Légumes cuits	0,1
Œuf frit	27			Fruits frais	0,1
Œuf coque	10				
Œuf cru	8				

La régulation de la prise alimentaire est un processus complexe qui relève du système nerveux central, l'essentiel des centres de contrôle se situant dans l'hypothalamus. Il s'y associe une régulation de la masse adipeuse. L'ensemble est régi par un grand nombre de neuromédiateurs et de récepteurs activés ou inhibés par des signaux hormonaux ou nerveux, eux-mêmes modulés par des facteurs environnementaux et psychosociaux.

Une régulation adaptée de la prise alimentaire permet, en dépit d'une alimentation discontinue et de larges variations des ingesta et des dépenses énergétiques d'un jour à l'autre, de satisfaire les besoins permanents et de maintenir un poids stable grâce à l'égalisation des entrées et des dépenses énergétiques à moyen terme.

Prise alimentaire

La prise alimentaire est un acte volontaire et de choix commandé par plusieurs signaux :

- la faim : sensation de « creux » ou de « vide » gastrique induite par une privation de nourriture. C'est le besoin de manger ;
- l'appétit : c'est l'envie de manger un aliment défini ;
- le rassasiement : détermine la fin du repas et contrôle son volume ;
- la satiété : c'est une sensation de plénitude gastrique et de bien-être entraînant une inhibition de la prise alimentaire.

Chez l'homme, le comportement volontaire prime sur le contrôle autonome de la prise alimentaire, ce qui entraîne volontiers un déséquilibre énergétique positif avec augmentation du stockage et des troubles du comportement alimentaire.

Du fait de l'importance habituelle des réserves énergétiques, l'ingestion d'aliments n'a que rarement un caractère d'urgence chez l'homme et correspond davantage à des codes et des normes socioculturelles qui déterminent la fréquence et la composition des prises alimentaires.

Régulation de la prise alimentaire

La régulation de la prise alimentaire se fait à la fois à court et à long termes par des mécanismes distincts mais intriqués :

- à court terme, sur la base d'un repas, la régulation portant sur la taille des portions, la composition du repas et la fréquence de la prise ;
- à long terme, à l'échelle de plusieurs jours ou semaines, dans le but de maintenir la balance énergique et un poids stable (figure 28.2).

Centres hypothalamiques

L'hypothalamus reçoit toutes les informations sensorielles, métaboliques et environnementales concernant l'alimentation. Il contrôle à la fois le comportement alimentaire et le poids et est l'aboutissement de multiples interconnexions. Il s'agit d'un système redondant, protégé, très efficace en cas d'apports insuffisants.

Les travaux expérimentaux fondateurs avaient conduit à identifier un « centre de la faim » situé dans l'aire latérale hypothalamique et un « centre de la satiété » situé dans les noyaux ventromédians de l'hypothalamus. En fait

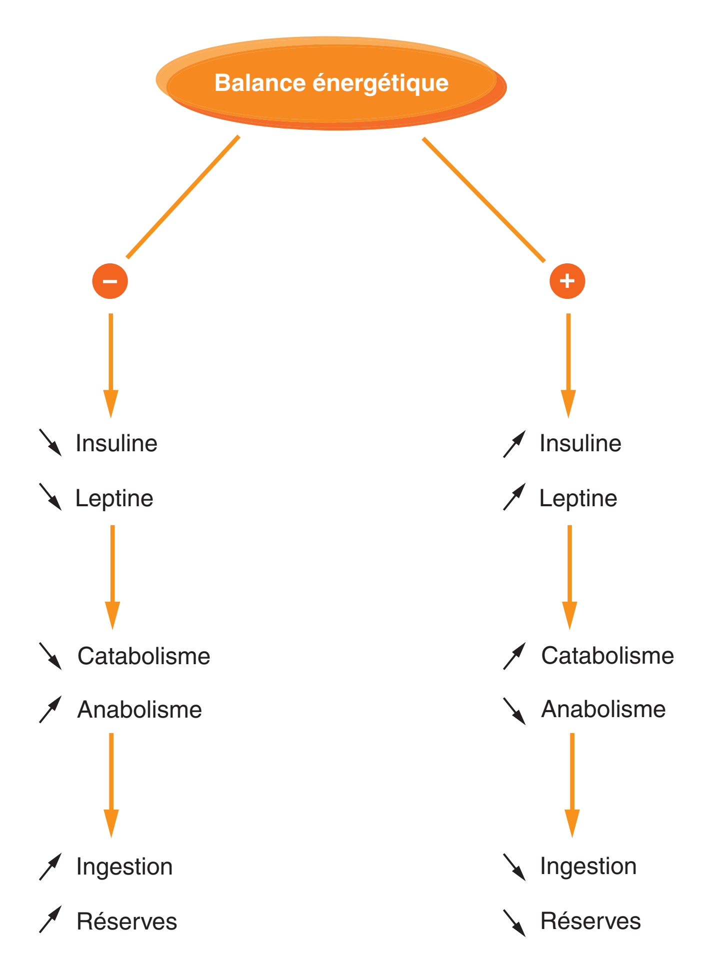


Figure 28.2 Régulation de la balance énergétique.

cette vision s'est avérée un peu simpliste car il existe de nombreuses connexions neuronales recevant des signaux périphériques et centraux exprimant de nombreux neurotransmetteurs dont le rôle spécifique n'est pas toujours bien établi chez l'homme. Chez l'animal, une lésion des noyaux paraventriculaires et ventromédians détermine un hyperinsulinisme, une lipogenèse accrue et une stimulation de la prise alimentaire (centre de la satiété). Les lésions de l'hypothalamus latéral (centre de la faim) entraînent une aphagie alors que la stimulation de cette région déclenche une ingestion alimentaire. Le noyau arqué, situé entre le troisième ventricule et l'éminence médiane, a un rôle capital dans la transmission des signaux périphériques à connotation métabolique (leptine, insuline, ghréline). Des signaux métaboliques tels que le glucose ou les AGL agissent sur des neurones équipés de capteurs.

Agents de régulation hypothalamique

La régulation de la prise alimentaire et des réserves adipeuses implique divers circuits neuronaux hypothalamiques dont la complexité fait qu'ils sont imparfaitement connus chez l'homme.

Les agents orexigènes :

- le neuropeptide Y (NPY) synthétisé de façon ubiquitaire dans le cerveau est cosécrété dans le noyau arqué hypothalamique avec l'AGRP (*agouti-related peptide*). Il est le peptide le plus abondant du SNC et le neuropeptide le plus orexigène de l'hypothalamus. Le NPY stimule la prise alimentaire avec une préférence pour les aliments sucrés. Il diminue la dépense énergétique, réduit la thermogenèse, inhibe la sédation et influe sur l'humeur et la mémoire. La synthèse de cet orexigène très puissant est inhibée par la leptine et l'insuline et stimulée par la ghréline et les glucocorticoïdes ;
- l'AGRP : ce peptide permet de pallier un déficit en NPY en cas de besoin. C'est un antagoniste/agoniste inverse des récepteurs à la mélanocortine de type 4 (MC4R) et son action anabolique s'oppose à celle de l'*α-melanocyte-stimulating hormone* ;
- la *melanin-concentrating hormone* (MCH) ;
- les orexines ;
- la dopamine.

Les agents anorexigènes :

- le MC4R : ce récepteur hypothalamique est directement impliqué dans la régulation du poids, les mélanocortines de type α-MSH étant de puissants inhibiteurs de la prise alimentaire. MC4R lie également AGRP qui est son antagoniste ;
- la pro-opiomélanocortine (POMC) est le précurseur de plusieurs peptides mélanocortiniques. Son clivage produit l'α-MSH (*alpha-melanocyte stimulating hormone*) dans le noyau arqué et le noyau solitaire. Les neurones à POMC (ainsi qu'à AGRP) expriment des récepteurs à la leptine ;
- le CART (*cocaine and amphetamine related peptide*) synthétisé par des neurones présents dans tout le système nerveux central et en particulier au niveau de l'hypothalamus ;
- la corticolibérine ou CRH ;
- la sérotonine.

Il existe également des neurones disséminés dans les aires hypothalamiques concernées par la régulation énergétique. Ils sont sensibles aux variations de la glycémie et à d'autres métabolites.

Signaux

Les nombreux messagers – peptides, neuropeptides, neuromédiateurs, hormones systémiques et digestives, métabolites – sont autant de signaux qui agissent sur la population neuronale hypothalamique. Il existe un véritable dialogue entre les signaux périphériques notamment digestifs, et l'hypothalamus. L'hypothalamus est également connecté avec d'autres structures centrales telles que le système limbique (processus d'apprentissage et de conditionnement), le thalamus (perception hédonique) ou le noyau du tractus solitaire (qui reçoit les informations vagales). Ce système intriqué extrêmement complexe est capable d'intégrer les stimuli exogènes et endogènes qu'ils soient hormonaux, métaboliques ou nerveux au service de régulations à court terme (prise alimentaire) et à long terme (régulation énergétique) se faisant selon des systèmes distincts mais interactifs.

Régulation à court terme (figure 28.3)

C'est la diminution de la glycémie basale d'environ 10 % détectée au niveau des neurones hypothalamiques qui déclenche la prise alimentaire par la perception de faim. La

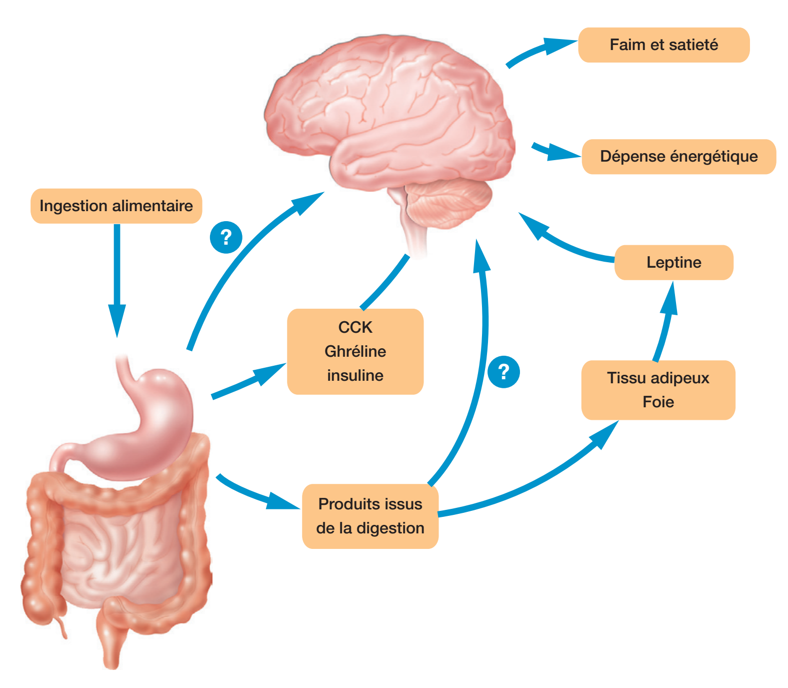


Figure 28.3 Schéma de la régulation alimentaire à court terme.

prise alimentaire elle-même est modulée par des messages sensoriels où domine la palatabilité des aliments qui dépend de l'aspect, de l'odeur, du goût et de la texture.

La **régulation sensorielle** met en jeu les cinq sens. Elle est sous le contrôle d'une adaptation anticipatoire qui associe les caractéristiques sensorielles d'un aliment à sa signification énergétique, nutritionnelle et hédonique. L'expérience prime sur le présent et détermine un conditionnement qui peut conduire à refuser la consommation d'un aliment. L'**alliesthésie** traduit la diminution du caractère agréable d'un aliment au fur et à mesure de son ingestion.

L'ingestion des aliments déclenche des signaux digestifs déterminant la satiation puis la satiété. Les **signaux d'origine mécanique** (mastication, distension gastrique) générés par des mécanorécepteurs sont intégrés au niveau du nerf vague dont les afférences sont dirigées vers le tronc cérébral. L'arrivée des aliments dans l'estomac et l'intestin entraîne une **réponse hormonale** dont les multiples composantes sont intégrées au niveau de l'hypothalamus où elles agissent sur les populations neuronales en induisant la sécrétion de POMC qui inhibe la prise alimentaire. Parmi les hormones et peptides digestifs, il faut souligner, chez l'homme, le rôle du peptide intestinal tyrosine-tyrosine 3-36 (PYY), de la cholécystokinine (CCK) qui ont des effets anorexigènes et de l'insuline dont l'effet anorexigène est contrebalancé par la sensation de faim induite par l'hypoglycémie.

L'arrivée des nutriments dans le tube digestif contribue à moduler la conduite alimentaire en induisant par l'intermédiaire de **chémorécepteurs** des messages de satiation. Il existe tout au long de l'intestin des chémorécepteurs spécifiques de chaque nutriment.

La **métabolisation oxydative** des substrats énergétiques contribue à contrôler la prise alimentaire en induisant des signaux qui modifient la prise alimentaire suivante. La production hépatique d'ATP est à même de participer au contrôle de la prise alimentaire. L'ensemble de ces composants sensoriels, hormonaux et chimiques participe à la régulation de la satiété qui s'installe lorsque l'organisme a ingéré une quantité d'énergie suffisante pour son fonctionnement et pour restaurer ses réserves.

Régulation à long terme

Sa finalité est de maintenir les réserves énergétiques à moyen et long termes en contrôlant la balance énergétique, ce qui se traduit par un poids stable (pondérostat) et une masse grasse stable (adipostat). Ce système, dont les signaux proviennent de la quantité d'énergie consommée pendant un intervalle de temps prolongé et de la masse grasse, permet d'estomper les variations des ingesta et des dépenses au fil du temps en modulant les prises alimentaires suivantes. Il est sous le contrôle de trois hormones principales :

- la leptine : la leptine inhibe la prise alimentaire et accroît la dépense énergétique en activant les voies anorexigènes (POMC) et en inhibant les voies orexigènes (NPY) par

Tableau 28.7 Facteurs extraphysiologiques contribuant à la régulation de la prise alimentaire.

Environnement alimentaire	Composition, structure, goût, variété Taille des portions et des contenants Présentation des mets
Circonstances	Ambiance, convivialité, aspect ludique Disponibilités et occasions
Facteurs personnels	Culture, tradition (restriction cognitive) Savoir et attitudes Habitudes et expériences Hédonisme Humeur Rythme alimentaire Aspects économiques

l'intermédiaire de récepteurs spécifiques hypothalamiques. Elle est sécrétée par le tissu adipeux. Ses taux circulants reflètent le niveau de la masse adipeuse. Elle est un marqueur de la variation des réserves énergétiques. L'augmentation de la leptine débute environ 4 heures après le repas; elle diminue au cours du jeûne;
- l'insuline : elle inhibe l'expression du NPY et induit une hypophagie;
- la ghréline : c'est l'hormone de la faim. Sécrétée par le fundus gastrique, elle augmente la prise alimentaire en activant la voie des neurones NPY. C'est un antagoniste de la leptine.

Autres facteurs extraphysiologiques de régulation (tableau 28.7)

La régulation du comportement alimentaire est aussi complexe que l'acte de manger. Si l'hypothalamus joue un rôle intégrateur majeur, le rôle du système nerveux central n'en est pas moins considérable dans la mesure où il traduit les signaux environnementaux.

Des neurotransmetteurs comme la sérotonine ou des populations neuronales comme le système endocannabinoïde jouent un rôle de modulateur sur l'ensemble de ces facteurs en renforçant la prise alimentaire par l'intermédiaire d'une perception hédonique de l'alimentation.

La régulation fondée sur les signaux métaboliques et hormonaux assortis d'informations sensorielles est souvent mise en défaut chez l'homme qui ne mange pas seulement en fonction de ses besoins mais aussi selon des signaux plus irrationnels d'ordre affectif, émotionnel et cognitif. L'humeur, les émotions, les agressions, le conditionnement familial et socioculturel, les expériences antérieures et les néophobies sont autant de paramètres difficiles à analyser dont les effets sur le comportement alimentaire s'effectuent par un renforcement ou une inhibition des signaux physiologiques. La disponibilité alimentaire, la taille des portions et la proportion respective des nutriments énergétiques sont d'autres éléments de variabilité de la prise alimentaire. À ces facteurs s'ajoutent les effets de l'agression liée à nombre de maladies aiguës ou chroniques, inflammatoires ou néoplasiques qui s'apparentent à des stress physiques.

Bibliographie

Nutriments et micronutriments

Afssa. Risques et bénéfices pour la santé des acides gras trans apportés par les aliments et recommandations. 2005. www.afssa.fr.

Briet F, Achour L, Flourie B. Les fibres alimentaires. Cah Nutr Diet 1995; 30 : 132–6.

Foster-Powell K, Miller JB. International tables of glycemic index. Am J Clin Nutr 1995; 62 : 871S–90S.

Legrand P, Bourre JM, Descomps B, et al. Lipides. In : Martin A, editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e ed. Paris : Tec & Doc Lavoisier; 2001. p. 63–82.

Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics : an review of pharmacokinetics, mechanisms of action and side effects. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17 : 725–74.

Patureau Mirand P, Beaufrere B, Grizard J, et al. Protéines et acides aminés. In : Martin A, editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e ed. Paris : Tec & Doc Lavoisier; 2001. p. 37–62.

Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxydants and reactive oxygen species. J Nutr Biochem 2007; 18 : 567–79.

Vlassara H. Advanced glycation in health and disease : role of the modern environment. Ann N Y Acad Sci 2005; 2043 : 52–460.

Young VR, Borgonha S. Nitrogen and amino-acid requirements : the MIT amino-acid requirement pattern. J Nutr 2000; 130 : 1814S–49S.

Régulation de la prise alimentaire

Cegla J, Tan TM, Bloom SR. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13 : 588–93.

Valassi E, Sacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. Nut Metab Cardiovasc Dis 2008; 18 : 158–68.

Les aliments

PLAN DU CHAPITRE

« Un aliment est une denrée alimentaire comestible… à la fois nourrissante, appétente et coutumière. »

J. Trémolières

Une prescription diététique de qualité ne peut se passer d'une bonne connaissance des aliments qui sont les vecteurs des macro- et micronutriments. Les aliments ont pour finalité de satisfaire les besoins énergétiques et nutritionnels mais aussi les attentes hédoniques et symboliques sous la forme d'un assemblage – le repas – habituellement partagé. En dépit de leur complexité naturelle et de leur grande diversité, il est possible de regrouper les aliments en classes ayant des caractéristiques communes.

Classes alimentaires

Avec l'OMS on peut distinguer les aliments bâtisseurs riches en protéines comme la viande, les aliments énergétiques comme les féculents et les pâtes et les aliments protecteurs riches en micronutriments comme les fruits et légumes.

D'autres classes déclinées sur les doigts d'une main rappellent les spécificités « chimiques » de chaque groupe :

1. viande et produits carnés, poisson, œufs et produits laitiers (apport protéique et lipidique) ;
2. céréales, féculents, légumes secs (apport en glucides complexes) ;
3. fruits et légumes (apport en micronutriments et fibres, faible apport énergétique) ;
4. produits sucrés (riches en sucres simples, pour le plaisir) ;
5. matières grasses animales et végétales (corps gras d'addition).

Ce type de classification, forcément imparfaite en regard de la complexité alimentaire a été repris par le Programme National Nutrition Santé (PNNS) qui a rajouté le groupe des boissons et séparé les laitages (pour le calcium), les viandes et apparentés. D'autres considèrent encore qu'il est souhaitable de distinguer le groupe des protéagineux ou des oléagineux, et celui des boissons alcooliques. Il n'existe pas d'aliments conseillés mais seulement des repères utilisables lors d'une prescription avec la conviction qu'il n'existe pas d'aliments « parfaits » ou complets et que les aliments en tant que tels ne sont ni bons ni mauvais alors que l'usage qui en est fait peut l'être.

Les aliments consommés, estimés au moyen d'enquêtes alimentaires, sont à mettre en correspondance avec les tables de composition des aliments dont l'utilisation suppose un savoir-faire technique et nécessite un support d'exploitation informatique. Les résultats sont entachés d'imprécision car une même référence alimentaire peut se décliner de multiples manières du fait de diverses variables : origine, variation d'espèce, *process* industriel, procédure culinaire, stockage, saison, etc.

Les principales caractéristiques des aliments sont passées en revue en utilisant les groupes alimentaires proposés par le Programme national nutrition santé (PNNS) (encadré 29.1).

Lait et produits laitiers

L'image du lait est aujourd'hui ternie par un discours « antilait » purement idéologique, et sans aucun fondement scientifique.

Composition nutritionnelle

La composition du **lait** varie selon l'espèce. Le lait de vache entier contient 3,2 % de protéines de haute valeur

Encadré 29.1 Table sommaire de composition des aliments : éléments repères

Cette microtable a pour but de donner des repères pour certains aliments ou types d'aliments choisis à titre d'exemple dans chacun des groupes d'aliments. Seuls les nutriments énergétiques (en grammes) et l'apport énergétique (en kilocalories) sont mentionnés pour 100 grammes.
L'écart indiqué représente l'étendue des valeurs observées pour l'aliment considéré (il ne s'agit pas de l'écart type au sens statistique). Les chiffres mentionnés indiquent la valeur habituelle la plus fréquente (minimum et maximum).

		Glucides	Lipides	Protides	Énergie
Lait					
– lait entier		4,5	3,5	3,2	64
– lait demi-écrémé		4,5	1,5	3,2	44
– lait écrémé		4,5	0,2	3,3	32
Yaourt		5	3,5	4,2	71
Viandes	**écart**	0–1	2–30	15–30	80–350
	moyenne	0,1	15	20	200
– viande grasse	**écart**	0	15–30	15–20	260–350
	moyenne	0	20	18	250
– viande maigre	**écart**	0	2–5	19–22	80–120
	moyenne	0	3	20	110
Charcuterie	**écart**	0,1–3	10–60	10–20	150–500
	moyenne	1	30	15	350
Œufs	**écart**	0,9	11,5	13	163
	moyenne				
Beurre		0	82	0	750
Crème fraîche		4	33	2,2	330
Fromages	**écart**	0–0,2	15–35	16–36	250–465
	moyenne	0,1	25	25	300
Poissons	**écart**	0–0,5	0,1–22	14–25	60–220
	moyenne	0,1	1	19	115
Légumineuses Sur poids sec	**écart**	56–61	1,5–5	20–25	330–340
Huile		0	100	0	900
Oléagineux	**écart**	5–27	11–67	1–26	115–660
	moyenne	15	50	15	600
Aliments sucrés					
Chocolat au lait		57	30	7,2	535
Confiture		70	0,1	0,5	283
Crème glacée		22	8,5	3,6	180
Croissant boulangerie		48	19	9	394
Dessert aux pommes (*fast-food*)		37	16	3	299
Boissons sucrées		/L	/L	/L	/L
Boissons aux fruits		110	0	0	440
Colas		110	0	0	440
Jus de fruits		130	0	0	250
Sodas		130	0	0	520
Boissons alcoo-liques et alcoolisées					
Bière	**écart**	15–40	0	2–4	290–450
Vin rouge	**écart**	2	0	0	560–670
Cidre	**écart**	30–50	0	0	400

biologique, 4,5 % de glucides sous forme de lactose et 3,5 % de lipides. Ces derniers sont un mélange complexe de 400 AG dont 60 % sont saturés (dont certains ont des effets biologiques favorables) et 33 % mono-insaturés. Ils couvrent 25 % des besoins en AG n-3 sous la forme d'acide alpha-linolénique avec un rapport AG n-6/AG n-3 favorable. Le lait 1/2 écrémé apporte 1,5 % de matières grasses et le lait écrémé 0 %.

L'un des principaux intérêts nutritionnels des produits laitiers est leur forte teneur en calcium (1 200 mg/L pour le lait) qui dépend des *process* de fabrication.

Les produits laitiers contiennent en quantité variable d'autres nutriments (phosphore, zinc, fer, magnésium, iode, sélénium, etc.) et des vitamines (A, B2, B12). Ils contiennent également du sodium à l'état natif. La teneur élevée en sodium des fromages fermentés dépend du mode de fabrication.

Les **fromages** frais ou fermentés ont une teneur en lipides allant de 0 % (fromage blanc à 0 %) à 33 % (roquefort…). Ils sont d'autant moins gras qu'ils sont plus riches en eau et d'autant plus gras qu'ils sont secs (pâtes pressées). L'étiquetage des fromages ne concernait réglementairement que le pourcentage sur l'extrait sec ; il mentionne à présent la teneur totale pour 100 g.

Yaourts, laits fermentés, fromages fermentés sont des sources de ferments lactiques appelés probiotiques lorsqu'ils s'implantent dans le tube digestif. Les yaourts sont, par définition, obtenus avec deux souches : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Leur teneur nutritionnelle est variable en fonction des modes de fabrication.

Les produits laitiers contiennent des glucides sous forme de lactose. Le lactose est quasiment absent des fromages fermentés. Dans les yaourts le lactose est transformé en acide lactique par les ferments lactiques.

Procédés de fabrication

Le lait subit un certain nombre d'opérations visant à améliorer sa conservation. Le traitement par ultrahaute température (UHT) n'altère guère le contenu vitaminique. L'écrémage ne réduit que les lipides et les vitamines liposolubles. La stérilisation entraîne une dénaturation minime des protéines. La microfiltration préserve mieux la qualité des protéines.

Les *process* de fabrication permettent d'obtenir une multitude de fromages (fromage à pâte pressée, ferme, molle, dure, à pâte persillée, fromage à croûte fleurie ou lavée…) aux propriétés nutritionnelles – notamment lipidiques – très différentes avec une teneur élevée en protéines et en calcium, et un apport en sel souvent important.

Viande et produits carnés, poisson, œuf

L'homme est un omnivore qui mange de la viande et du poisson depuis la nuit des temps. Si d'aventure il est végétarien, il ne mange pas de produits carnés. S'il est végétalien, il ne consomme pas de produits d'origine animale qui ont en commun leur apport énergétique et leur composition protido-lipique ; l'alimentation est alors nécessairement carencée notamment en vitamine B12.

Viande et produits carnés

Caractéristiques nutritionnelles

Comme tous les aliments de cette classe alimentaire, la viande a une teneur élevée en protéines de bonne valeur biologique parce que sans acide aminé limitant (20 à 25 %). La teneur en lipides est variable (2 à 25 %) selon les espèces et les morceaux. Du plus maigre au plus gras, citons le cheval, le veau, le lapin, la volaille, le bœuf, le porc, l'agneau et le mouton. La teneur lipidique est moins élevée chez les animaux jeunes et actifs, et varie considérablement d'un morceau à l'autre. La viande est riche en graisses saturées ou AGS (60 % environ) mais contient aussi des CLA (conjugués de l'acide linoléique) et des graisses mono-insaturées. La nature de l'alimentation des animaux contribue à moduler la teneur en AG, ce qui rend compte des tentatives de réduire la teneur en AGS et d'augmenter celle de l'acide linolénique par des manipulations diététiques.

La viande est une source importante de fer de type héminique, bien absorbé, de vitamines B (sauf B9) et de zinc.

Effets de la cuisson

En diminuant la teneur en eau, la cuisson accroît celle des protéines et des lipides. La cuisson des viandes au barbecue ou au grill génère la formation de composés cancérogènes (benzopyrène, amines hétérocycliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques).

Abats et apparentés

Les abats, riches en purines, ont une composition très hétérogène. Certains sont maigres (foie, rognons, tripes), d'autres riches en cholestérol (cervelle, ris de veau). Le foie est très riche en vitamines du groupe B et en fer.

Charcuterie

La plupart des charcuteries, à l'exception du jambon découenné, ont une teneur élevée en lipides (20 à 40 %). La charcuterie est une source intéressante de protéines, fer, zinc, vitamines du groupe B, mais a une teneur élevée en sel. La charcuterie fumée contient des hydrocarbures aromatiques polycycliques dont l'excès est néfaste.

Poisson et produits de la pêche

C'est un aliment très présent dans la tradition biblique et dans la culture chrétienne. Il a été valorisé récemment pour des raisons nutritionnelles. Comme la viande, le poisson apporte environ 20 % de protéines de bonne qualité. La teneur en lipides varie beaucoup selon les espèces. On distingue les poissons maigres (< 3 % de lipides : sole, colin, cabillaud…), les poissons mi-gras (3 à 10 % de lipides : merlan, bar, thon…), et les poissons gras (> 10 % de lipides : sardine, hareng, maquereau, saumon). Les poissons se singularisent par une teneur élevée en AG oméga 3 à longue chaîne (30 à 50 % des lipides sous forme d'EPA et de DHA) ce qui leur confère une grande valeur nutritionnelle.

Le poisson en conserve ne perd qu'une faible partie des AG. La congélation entraîne une perte plus significative en AG n-3 à 6 mois. Salage et fumage n'altèrent guère la teneur en AG oméga 3, mais augmentent la teneur en sel.

Œufs

L'œuf contient de nombreux nutriments. Il est une bonne source de protéines (13 %) de très bonne valeur biologique, présentes à la fois dans le blanc et dans le jaune d'œuf. Le

jaune contient les lipides (11 %) dont la composition en acides gras dépend en partie de l'alimentation de la poule. Sa teneur en cholestérol conduit souvent à limiter sa consommation puisqu'un jaune d'œuf apporte environ 200 mg de cholestérol soit la moitié des apports journaliers préconisés. Malgré tout, l'apport oral en cholestérol, notamment sous forme d'œuf, influence modestement la cholestérolémie. L'œuf est une source intéressante de phosphore, de fer et de vitamines A, D et E.

L'apport énergétique est modeste (169 kcal pour 100 g).

Céréales, féculents, légumes secs

Ces aliments ont en commun leur teneur en amidon qui est un glucide complexe sans être nécessairement lent. Ce sont d'importants pourvoyeurs d'énergie. Les céréales sont de surcroît une bonne source de protéines.

Céréales

Les céréales sont à la base de l'alimentation traditionnelle de toutes les civilisations depuis plusieurs millénaires avec des dominantes différentes en Europe (blé), en Asie (riz) ou en Amérique centrale (riz). Blé, riz, seigle, épeautre, orge, maïs, millet, avoine – mais aussi le sarrasin et le quinoa – contiennent de l'amidon. L'amidon et les protéines du grain – dont le gluten dans le blé, l'orge et le seigle – sont contenus dans une enveloppe dont la partie externe est le son, riche en fibres et en minéraux. Le germe du grain contient des protéines, et des AG insaturés et de la vitamine E.

Caractéristiques nutritionnelles

Les grains de céréales ont une forte teneur en glucide (70 % d'amidon) et une teneur significative en protéines (10 à 12 %) avec un déficit relatif en lysine qui est l'AA limitant. Brutes, non raffinées, les céréales sont des sources intéressantes de fibres (8 %), notamment d'hémicelluloses. Les β-glucanes, fibres présentes dans l'avoine et l'orge, ont un effet hypocholestérolémiant et réduisent l'index glycémique. Les céréales sont aussi une source de minéraux (magnésium) et de vitamines B (sauf B12) et E.

Le raffinage des céréales réduit considérablement leur teneur en fibres et appauvrit la farine en micronutriments dont la source est située principalement dans l'enveloppe du grain.

Principales céréales

Pain

Le pain est l'aliment céréalier typique des Français. Le pain blanc traditionnel contient 55 % de glucides, 8 % de protéines, 1 % de lipides et 2 g de fibres. Il est un important pourvoyeur de sel puisqu'il apporte environ 25 % des apports journaliers en sel.

Les effets métaboliques du pain dépendent du *process* de fabrication et, surtout, de la teneur en fibres. L'index glycémique du pain blanc traditionnel est de 0,70 alors que celui du pain complet est de 0,40.

Céréales du petit-déjeuner

D'une grande diversité, leur intérêt nutritionnel dépend de leur degré de transformation et de leur enrichissement en sucres.

Féculents : pommes de terre et autres

La pomme de terre a une teneur élevée en amidon et donc en glucides, ce qui la fait souvent classer parmi les féculents. Certes la pomme de terre contient 20 % de glucides, mais ceci n'est guère éloigné de la teneur en glucides de certaines racines, des petits pois ou de la banane. En outre, contrairement aux céréales et aux légumes secs, la pomme de terre contient peu de protéines et ne peut remplacer la viande comme source de protéines. C'est une source importante de vitamine C et de polyphénols. Elle appartient donc aussi à la classe des légumes bien qu'elle ne soit pas incluse dans les 400 g de fruits et légumes du PNNS.

Un fruit « farineux » comme la châtaigne est assimilé aux féculents en raison de sa composition proche de la pomme de terre.

Légumes secs

Les légumes secs considérés comme des « féculents » correspondent aux graines de légumineuses : lentilles, haricots, pois chiches, pois cassés, fèves. Ils sont caractérisés par leur richesse en glucides (60 % du poids sec) et en protéines (20 à 25 %). Il s'agit de protéagineux ayant la méthionine pour AA limitant. Leur index glycémique est parmi les plus bas. Leur consommation expose à un risque d'inconfort digestif intestinal lié à la présence de glucides spécifiques fermentescibles. Les légumes secs sont aussi une source notable de fibres (10 à 25 % du poids sec) et de micronutriments (vitamines du groupe B sauf la vitamine B12, minéraux, magnésium, potassium).

Soja

Le soja occupe une place à part dans la classe des féculents. Il s'agit d'une légumineuse énergétique de type oléoprotéagineuse, encore faut-il la distinguer du soja vert ou haricot mungo dont on consomme les germes. Le soja jaune, aliment traditionnel en Chine n'est consommé qu'après transformation. Il se distingue des autres légumineuses par une teneur protéique (36 %) et lipidique (20 %) très élevée. Le soja se singularise encore par une teneur élevée en isoflavones de la classe des phyto-œstrogènes qui se lient aux récepteurs des œstrogènes.

Le soja fait l'objet de nombreuses transformations industrielles telles que l'extraction de jus de soja improprement appelé « lait de soja » en raison d'une composition protéique proche de celle du lait alors qu'il est pauvre en calcium. Il s'agit de tonyu dont le caillage fournit le tofu (« fromage de soja »).

Légumes et fruits

Cette classe regroupe des aliments à faible densité énergétique et à forte densité nutritionnelle ayant une présentation et des usages très variés. Ces aliments ont en commun une forte

teneur en eau et une faible teneur en lipides et en protéines et une grande richesse en micronutriments et microconstituants. Ils apportent également des quantités conséquentes de fibres. Ce sont des sources importantes de potassium, de magnésium, de fer et de vitamines hydrosolubles à l'exception de la vitamine B12. La vitamine C est présente dans la totalité des fruits et légumes à des taux parfois très élevés comme dans les agrumes, les kiwis et le chou. Les légumes à feuilles sont une source majeure de folates. Ils sont riches en caroténoïdes comme le bêta-carotène des carottes ou le lycopène des tomates. Enfin ils sont riches en polyphénols et notamment en flavonoïdes. Toutes ces molécules confèrent aux fruits et légumes un pouvoir antioxydant.

Apport énergétique

L'apport énergétique est lié à la teneur en glucides. La teneur est de 20 % pour les légumes à feuilles ou à fleurs, de 5 à 10 % pour les racines, de 10 à 15 % pour les légumineuses et de 20 % pour les tubercules que l'on classe le plus souvent dans la catégorie des féculents comme la pomme de terre. Les fruits ont une teneur en glucides tout aussi variable : 5 % pour les fruits rouges et les fruits riches en eau comme la pastèque, 10 % pour les fruits à noyaux et 15 % pour la banane et le raisin. Les glucides des fruits sont des glucides simples (saccharose et fructose, exceptée la banane riche en amidon). La présence de fructose et de certaines fibres solubles comme la pectine (qui permet de réussir la confiture ou la gelée) confère aux fruits un index glycémique bas. La teneur en saccharose, sucre à index glycémique élevé, augmente avec le degré de maturité des fruits.

Le stockage à la lumière altère la teneur en folates et en vitamine C. Ces vitamines peuvent être détruites lors d'une cuisson à haute température. La surgélation des légumes préserve bien les vitamines contrairement à l'appertisation (conserve). La lyophilisation appauvrit les légumes en vitamines.

Les **fruits séchés** sont très riches en glucides (60 à 75 %) du fait de la déshydratation qui les transforme en aliments hyperénergétiques : 100 g d'abricots secs apportent six fois plus de calories que 100 g d'abricots frais.

Fruits et graines oléagineux

Les fruits et graines oléagineux (olives, amandes, noix, noisettes, cacahuètes, avocat) ont une teneur élevée en lipides (11 % pour l'olive verte, 20 % pour l'avocat, 60 % pour la noix). Les acides gras sont majoritairement insaturés, mono-insaturés (olive, amande) ou polyinsaturés (noix, graines de tournesol). La noix est une source importante d'acide α-linolénique (12 % de ses lipides). La noix de coco est très riche en AGS.

Les oléagineux sont également des sources de protéines, de fibres et de phytostérols à effet hypocholestérolémiant.

Corps gras ou matières grasses

Les matières grasses correspondent aux graisses dites visibles (par opposition aux graisses cachées de constitution des aliments) parce qu'elles sont ajoutées aux mets ou individualisées dans un aliment comme le gras du jambon. On distingue classiquement les corps gras d'origine animale et ceux d'origine végétale.

- Les **matières grasses animales** : elles sont solides à température ambiante parce qu'elles sont riches en AGS (lard et saindoux, gras de bœuf, suif du mouton, beurre). Leur teneur en lipides est variable, aux alentours de 70 à 95 %. C'est la nature des acides gras qui est à considérer d'un point de vue nutritionnel. Le suif et le saindoux sont riches en acides gras saturés (50 %) alors que la graisse d'oie est riche en AGMIS (54 %), et que la graisse de poisson est riche en AGPIS-oméga 3.
- Les **matières grasses dérivées du lait** : la crème fraîche contient 33 % de lipides, un peu de lactose, de protéines, de calcium et de vitamines A et D. Le beurre est une émulsion, qui réglementairement contient au moins 82 % de lipides, la phase non grasse étant constituée d'eau et de très peu de lactose, de protéines, vitamines A et D. La matière grasse laitière contient 60 % d'AGS, 35 % d'AGMIS, 5 % d'AGPIS avec un rapport oméga 6/oméga 3 favorable, des conjugués de l'acide α-linolénique (CLA). Le beurre est un pourvoyeur de cholestérol (250 mg/100 g) mais aussi de vitamine A.
- Les **matières grasses végétales** comprennent les huiles et les émulsions (margarines et matières grasses composées).
- Les **huiles** qui contiennent 100 % de lipides sont fluides en raison d'une prédominance d'acides gras insaturés à point de fusion bas. En revanche, les graisses dites concrètes ne deviennent fluides qu'à une température élevée parce que leur teneur en AGS est considérable (92 % pour l'huile de coprah, 81 % pour l'huile de palmiste et 52 % pour l'huile de palme) avec une prédominance d'acide palmitique et stéarique. La richesse en triglycérides à chaîne moyenne de l'huile de coprah ou provenant de la noix de coco facilite sa digestion (Végétaline®).

  Les graisses concrètes « pauvres » en AGS sont très stables au chauffage. C'est l'intérêt de leur usage.

Huiles

On distingue les huiles selon les AG qui les composent : AGPIS avec l'acide linoléique (tournesol, maïs, soja, pépin de raisin), AGMIS (olive, arachide, colza), acide α-linolénique (colza, noix, germe de blé, soja). Les huiles sont une source de vitamine E, proportionnelle à leur teneur en AGPIS, et leur conférant un rôle antioxydant.

Le bon usage des huiles consiste à privilégier les huiles riches en acide α-linolénique, telles l'huile de colza et de noix pour l'assaisonnement, et les huiles riches en AGMIS (olive, arachide) pour la cuisson et la friture.

La cuisson répétée à haute température peut altérer la composition des huiles peu robustes : perte de la vitamine E, altération des AGPIS, apparition de composés nouveaux tels que les AG oxydés et les polymères cycliques. Les huiles de palme, d'arachide et d'olive sont les plus résistantes à la chaleur.

Margarines

Les margarines solides et emballées dans un papier sont des émulsions de graisses saturées d'origine animale. Les

margarines présentées en barquette obtenues à partir d'huiles dont le pourcentage d'AGPIS a été augmenté par diverses techniques sont nutritionnellement plus intéressantes. Certaines d'entre elles sont enrichies en AG n-3 (oméga 3) ou en phytostérols dans le cadre d'une allégation santé.

Aliments sucrés

Cette classe très hétérogène regroupe des aliments natifs ou transformés contenant des glucides simples ou ayant un goût sucré, visibles ou cachés, pauvres en fibres et micronutriments.

Sucre et sucreries

Pauvres en nutriments, ces aliments ne contiennent que des glucides simples tels que le saccharose, le fructose ou le glucose. Le sucre de cuisine en est le chef de file.

Miel, confiture

Le miel se distingue par une teneur importante en fructose ce qui lui confère un index glycémique relativement bas. Certains microconstituants du miel auraient des effets spécifiques. La confiture contient beaucoup de saccharose et un peu de fructose apporté par les fruits.

Chocolat

Le chocolat est l'archétype de l'aliment à forte densité énergétique puisqu'il apporte environ 550 kcal/100 g. Il est composé en moyenne de 55 % de glucides et 33 % de lipides. Le chocolat noir contient moins de lipides que le chocolat au lait. La densité énergétique élevée est partiellement compensée par un apport intéressant en magnésium et en polyphénols (selon la teneur en cacao). Le « chocolat blanc » n'est composé que de beurre de cacao et de sucre ; il ne contient pas de cacao.

Desserts lactés

Riches en glucides, contenant peu de lipides, les desserts lactés sont élaborés à partir du lait (et sont alors riches en calcium) ou à partir du soja.

Gâteaux, pâtisseries et viennoiseries

Ces aliments glucido-lipidiques dont les apports énergétiques sont de l'ordre de 300 à 450 kcal/100 g font l'objet de nombreuses transformations et contiennent un grand nombre d'additifs et d'agents technologiques (épaississants, émulsifiants, sucres, colorants, arômes, exhausteurs de goût, conservateurs, antioxydants, sel…). La nature des lipides est très variable mais c'est dans ce type d'aliments que peuvent se trouver des AG « trans ».

Boissons

Elles ont pour point commun de se présenter sous une forme liquide et d'assurer un apport hydrique important. Certaines sont de véritables aliments : lait, yaourts à boire, soupes, jus de légumes, jus de fruits…

Eau

L'eau du robinet est potable lorsqu'elle satisfait des critères bactériologiques, chimiques et toxicologiques des normes sanitaires.

L'eau de table (eau potable quelle qu'en soit l'origine satisfaisant les normes sanitaires) ayant les mêmes qualités que l'eau du robinet est une eau embouteillée puisée dans la nappe phréatique.

L'eau de source est une eau qui bénéficie d'une autorisation préfectorale.

L'eau minérale bénéficie d'une autorisation ministérielle en raison de propriétés médicinales, présumées bénéfiques pour la santé. La minéralisation qui les distingue souvent est très variable. Certaines eaux très minéralisées sont riches en fluor et en bicarbonate de sodium (Vichy Saint-Yorre® ou Vichy Célestins®, Badoit®, San Pellegrino®).

Boissons alcooliques

Marqueur sociétal et culturel, les boissons alcooliques contiennent des quantités d'alcool variable que l'on calcule en multipliant le degré alcoolique (volume d'alcool par litre) par la densité (0,8). Un verre adapté à la boisson apporte environ 10 grammes d'alcool, qu'il s'agisse d'un verre d'apéritif, de vin, de bière ou de liqueur. L'apport énergétique est de 7 kcal/g d'alcool. Le vin obtenu par fermentation alcoolique du raisin fournit 700 kcalories par litre. Le vin rouge ne contient pas de sucre et est riche en polyphénols.

La bière obtenue par fermentation de l'orge malté avec du houblon contient des glucides (35 g/L), des vitamines et minéraux et peu de polyphénols. Elle fournit environ 450 kcalories par litre. Plus une bière est riche en alcool, moins elle apporte de glucides, et inversement.

Le cidre est obtenu par fermentation alcoolique des pommes. Sa teneur en fer est particulièrement élevée.

Boissons sucrées

Toutes les boissons sucrées contiennent environ 100 à 150 g de sucre au litre, soit 20 à 30 morceaux de sucre, ou un apport calorique de 400-600 kcal/L. Les jus de fruits (pur jus et à base de concentré) sont des sources importantes de vitamines C et B9 surtout, et d'autres antioxydants (caroténoïdes, polyphénols selon les fruits).

Parmi les **jus de fruit**, il convient de distinguer :

- les purs jus de fruits sans additif, ni adjonction de sucre ;
- les jus de fruits à base de jus concentré (teneur en fruits 100 %) auquel on ajoute une quantité d'eau équivalente à celle qui s'est évaporée lors de la concentration ; du sucre peut être ajouté. Les nectars, pulpe ou jus ou purée de fruits (20 à 50 %) avec de l'eau et au plus 20 % de sucre.

Les **boissons aux fruits** contiennent un peu de fruits ou des extraits de fruits et du sucre.

Les **sirops** sont essentiellement faits de sucre et sont additionnés d'eau.

Les **colas** et autres **boissons aux extraits de plantes** contiennent du sucre et des extraits de plantes aux propriétés plus ou moins stimulantes.

Les **boissons *lights*** contiennent un édulcorant (aspartame, par exemple); les eaux aromatisées ne contiennent pas de sucre mais des arômes et extraits de fruit.

Aliments particuliers

Aliments allégés

Un aliment est dit allégé lorsque sa teneur en un nutriment ou sa valeur calorique est réduite d'au moins 25 % par rapport à l'aliment de référence. Souvent plus coûteux et moins savoureux, les produits allégés ne sont pas toujours moins caloriques. Leur consommation peut dans certains cas contribuer à équilibrer la ration alimentaire en diminuant les apports énergétiques tout en conservant aux mets l'essentiel de leurs caractéristiques d'aspect et de goût. L'allégement lipidique couramment réalisé pour le lait (demi-écrémé ou écrémé) et les laitages réduit l'apport énergétique sans altérer l'aspect au prix d'une modification acceptable du goût et de la teneur en micronutriments. L'allégement glucidique avec l'usage de « faux sucres » ou d'édulcorants est efficace pour diminuer la charge énergétique des boissons. L'emploi des « allégés » doit être limité à certains postes alimentaires et doit être intégré à une alimentation équilibrée apportant en quantité suffisante l'ensemble des nutriments.

Aliments fonctionnels

Un aliment fonctionnel est censé avoir une action déterminée sur une fonction de l'organisme. Tous les aliments sont fonctionnels puisqu'ils ont des effets sur l'organisme mais quelques spécificités peuvent être mises en exergue pour retenir leur apport « positif », ce qui lui confère une allégation fonctionnelle.

Parmi les plus remarquables figurent les oligo-fructosamines ou des aliments comme les yaourts ou les margarines enrichis en phytostérols qui font baisser la cholestérolémie de façon significative. Certains produits laitiers fermentés contenant des probiotiques qui améliorent le confort intestinal pourraient être valorisés par ce type de fonctionnalité. L'industrie s'emploie à améliorer les aliments en espérant obtenir des allégations sinon « santé », du moins fonctionnelles.

Allégations nutritionnelles

Elles font l'objet d'une réglementation précise. Une **allégation** est définie comme « tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation, sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières. ».

Il en existe de plusieurs types :

- **allégations nutritionnelles factuelles** (encadré 29.1) : elles font référence à un apport énergétique ou à une teneur significative en un nutriment par rapport à l'apport journalier recommandé (AJC). Un aliment est dit source de vitamines ou de minéraux pour un apport supérieur à 5 % de l'AJC; il est riche en… quand l'apport est supérieur à 15 %. Elles n'évoquent pas les fonctions de ce nutriment. Un aliment peut être dit à faible teneur en sucre (moins de 5 g/100 g ou moins de 12,5 g/100 mL), ou source de fibres (au moins 3 g de fibres/100 g ou 1,5 g/100 kcal) ou riche en fibres (au moins 6 g de fibres/100 g ou 3 g/100 kcal);
- **allégations comparatives** : elles indiquent qu'un aliment est enrichi ou appauvri en un nutriment;
- **allégations fonctionnelles** : elles décrivent l'apport d'un nutriment sur une fonction de l'organisme;
- **allégations de santé** : elles font état d'une relation entre un aliment et la santé (ex. : le calcium et la densité osseuse). Les allégations peuvent être génériques, répertoriées dans une liste consolidée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments, innovantes, ou faire référence au développement et à la croissance des enfants ou à la réduction d'un facteur de risque de maladie. Il est interdit de faire référence explicitement à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie. Les allégations santé devront désormais faire l'objet d'une évaluation obligatoire *a priori* et avoir une justification scientifique dûment établie par des études probantes menées chez l'homme. La réglementation a pour but d'éviter la tromperie du consommateur, de préserver la pertinence nutritionnelle et de faire la chasse aux allégations imprécises. Enfin, les allégations ne devraient être attribuées que si le produit a un profil nutritionnel satisfaisant;
- **allégations interdites** : celles qui suggéreraient que s'abstenir d'un aliment peut être préjudiciable pour la santé, qui font référence à la perte de poids ou qui concernent des boissons ayant un degré alcoolique supérieur à 1,2 %…

Profil nutritionnel

Ce concept nouveau introduit en 2006 dans le règlement européen (pour une application théorique en 2012) a pour but de tempérer la portée des allégations nutritionnelles ou de santé. Il implique un jugement de valeur sur les aliments et leur place par rapport à l'équilibre nutritionnel global. Il se fonde sur des connaissances scientifiques concernant l'alimentation et les aliments en lien avec la santé. En pratique, un produit ne pourra être porteur d'une allégation que s'il est conforme à un profil nutritionnel défini, ce qui sous-entend une composition en accord avec certaines règles. La définition d'un profil nutritionnel pour un aliment ou pour une catégorie d'aliments n'est pas aisée puisqu'au-delà des données strictement scientifiques, il y a lieu de prendre en compte des considérations pragmatiques de faisabilité. En l'état, il n'existe pas encore de critères précis et ce concept trouvera difficilement une application dans les faits. Néanmoins, le profil favorable devra être en accord avec l'équilibre alimentaire : un produit ne devrait pas contenir trop de graisses, d'AGS, de sucres ajoutés, d'AG trans et de sel et sera d'autant plus intéressant qu'il aura une densité nutritionnelle élevée (fruits et légumes) et qu'il assurera une bonne couverture des ANC (laitages pour le calcium par exemple). Ainsi l'attribution d'une allégation nutritionnelle ou de santé à un produit ne dépendra pas seulement de la teneur en un composant mais de sa composition globale. Elle sera prioritairement proposée à des produits pauvres en AGS, en sel ou en sucres et riches en fibres et en divers micronutriments conférant une bonne

densité nutritionnelle. Ultérieurement, le profil nutritionnel pourrait être utilisé pour des produits sans allégation et apparaître sur l'étiquette des produits afin d'orienter le consommateur vers des aliments « bons » pour la santé.

Aliments « bio »

Les aliments issus de l'agriculture biologique bénéficient d'un label de qualité témoignant du respect d'un cahier des charges avec une certification qui correspond à une obligation de moyens sans obligation de résultats.

Il n'existe pas de supériorité nutritionnelle démontrée de ces aliments qui ont l'avantage principal de ne pas contenir de pesticides ou résidus de pesticides et ont une moindre teneur en nitrates.

Le bénéfice essentiel de l'agriculture biologique tient à la moindre exposition des agriculteurs lors de la manipulation de substances chimiques dangereuses pour la santé et à une sauvegarde de l'environnement.

Prébiotiques et probiotiques

La flore intestinale ou probiote joue un rôle considérable sur la santé de l'hôte. Sa modification, notamment par l'alimentation, peut avoir des conséquences locales ou générales, certains aliments agissant sur le microbiote.

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de façon sélective la multiplication d'une flore intestinale au niveau du côlon ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte. Les probiotiques sont des organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte. La modification de la flore endogène par les pré- et les probiotiques (ou par les symbiotiques qui associent les deux) peut avoir un rôle préventif, voire thérapeutique, sur des troubles bénins du tube digestif.

Les principaux prébiotiques sont des fructanes (fructo-oligo-saccharides [FOS]), des oligosides du galactose et des amidons résistants. Peu ou pas absorbés dans l'intestin grêle, ils induisent des modifications écologiques dans le côlon. Ils favorisent la multiplication des bifidobactéries et des lactobacilles et s'opposent à celle des bactéroïdes.

Les probiotiques utilisent le plus souvent des aliments comme vecteur (yaourts, laits fermentés). Les espèces bactériennes ayant des effets probiotiques sont des souches spécifiques de bifidobactéries et de lactobacilles sans effet pathogène. Plusieurs essais contrôlés ont confirmé l'intérêt de certains probiotiques sur la digestion du lactose, la prévention ou l'amélioration des gastroentérites et de la diarrhée aux antibiotiques et l'amélioration du confort digestif.

Compléments alimentaires

Ni aliments ni médicaments, ils sont destinés à pallier une carence réelle ou supposée des apports journaliers et se présentent le plus souvent sous une forme médicamenteuse (pilule, gélule…). Ils sont innombrables. Leur commercialisation est encadrée par une réglementation afin de contrôler leur sécurité et la nature des allégations qu'ils véhiculent auprès d'un public disposé à accepter des messages souvent scientifiquement infondés. Les substances autorisées sont les vitamines, les minéraux, les acides aminés, les acides gras essentiels, les antioxydants, les polyphénols et les extraits de plante. La seule indication logique des compléments alimentaires est de complémenter une alimentation courante lorsqu'elle est déficitaire.

Aliments diététiques

Les produits diététiques sont réglementairement des produits destinés aux personnes ayant des besoins nutritionnels particuliers. Ils sont conçus pour répondre à ces besoins. Plusieurs catégories de produits sont concernées : préparations pour nourrissons et préparations de suite, préparations à base de céréales et aliments pour bébés destinés aux enfants en bas âge, aliments amaigrissants, aliments exempts de gluten, aliments destinés à des fins médicales.

Les compléments nutritionnels oraux font partie des ADFMS (aliments destinés à des fins médicales spéciales).

Procédés de conservation des aliments

La conservation des aliments est une préoccupation ancienne et nécessaire pour assurer la disponibilité alimentaire en continu. Contrairement aux techniques domestiques et artisanales (conservation par le sel ou l'huile) utilisées pour conserver les aliments, les technologies industrielles actuelles respectent globalement l'aspect et la valeur nutritionnelle des aliments. On distingue différents procédés :

- le **séchage** :
  - le séchage par salage seul ou suivi de fumage est un procédé ancestral utilisé pour les charcuteries et le poisson. Il est à présent bien maîtrisé quant au risque de contamination bactérienne (botulisme) mais constitue un gros pourvoyeur de sel,
  - la déshydratation d'abord par exposition au soleil puis dans des fours, empêche le développement des micro-organismes et bloque les activités enzymatiques. Les techniques actuelles utilisées pour obtenir du lait en poudre, des céréales et des fruits secs préservent les qualités nutritionnelles à l'exception des vitamines thermosensibles,
  - la lyophilisation préserve les nutriments les plus fragiles et les caractéristiques organoleptiques des produits après une réhydratation correcte. Son prix élevé limite l'utilisation de cette technique à des produits particuliers (café soluble, potages instantanés) ;
- la **chaleur** : le traitement thermique des aliments détruit les micro-organismes de façon durable si le conditionnement est étanche :
  - l'appertisation : les produits portés à plus de 115 °C sont conditionnés dans des boîtes métalliques (conserves), en briques ou en bocaux de verre,
  - la pasteurisation détruit la flore thermosensible en portant les produits entre 70 et 100 °C. Ces produits, dont la teneur en micronutriments est respectée, doivent être conservés au froid et ont une durée de vie courte,

  - les techniques par ultrahaute température (UHT) ou upérisation. L'augmentation de la température réduit la durée d'exposition ce qui préserve les fibres et les vitamines thermosensibles;
- le **froid** : cette technique ancienne s'est considérablement développée durant la deuxième moitié du XXe siècle avec la domestication du froid. Elle implique un strict respect de la chaîne du froid :
  - la réfrigération à + 4 °C freine le développement de la plupart des espèces bactériennes pathogènes. Elle permet d'allonger de quelques jours la durée de vie de nombre de denrées dont les viandes, poissons et fruits et les préparations culinaires sous réserve que la charge microbienne initiale soit la plus faible possible et qu'il n'y ait pas de toxines,
  - la surgélation consiste à abaisser rapidement la température de l'aliment à moins de −18 °C. La conservation peut se prolonger pendant plusieurs mois avec une faible modification des nutriments;
- l'**ionisation** : l'exposition des aliments aux rayons ionisants ou « pasteurisation à froid » réduit leur teneur en micro-organismes. Ce procédé peut ne pas être totalement inoffensif si les doses d'irradiation sont excessives (destruction de certaines vitamines, formation controversée de composés toxiques voire mutagènes). Ce procédé de conservation utilisé pour traiter les fruits, les épices et les herbes aromatiques a un pouvoir antigerminatif;
- la **pascalisation** : c'est un procédé récent qui consiste à soumettre les aliments à de fortes pressions (ultrapressions > 3000 bars) qui détruisent les micro-organismes sans modifier les vitamines et les arômes des produits frais bien que certaines protéines soient dénaturées et que les lipides se solidifient.

Additifs alimentaires

Un additif alimentaire est une substance possédant ou non une valeur nutritive ajoutée de façon intentionnelle aux denrées alimentaires dans le but de les valoriser en améliorant leur conservation et leur présentation. On distingue les additifs à valeur hygiénique (antioxydants, conservateurs) et les additifs de présentation (agents de texture, colorants).

Utilisés empiriquement depuis des siècles, ils sont aujourd'hui soumis à une réglementation stricte établissant la liste des additifs autorisés et, pour chaque additif, la dose maximale, le rôle technologique et la liste des aliments pouvant en bénéficier. Ils font l'objet d'une codification en « E » signant une autorisation européenne qui doit être mentionnée sur l'emballage : E 100 à 182 pour les colorants, E 200 et plus pour les conservateurs, E 300 et plus pour les antioxydants, E 400 pour les agents de texture (alginates, gommes, etc.), E 500 pour des agents chimiques comme les carbonates et les phosphates, E 600 pour les exhausteurs de goût, E 700 pour les antibiotiques, E 900 pour diverses substances comme les édulcorants, les gaz propulseurs, E 1440 pour les amidons modifiés, etc. La liste est ouverte et évolutive mais limite les nouveaux venus en fonction de leur rôle.

Les additifs sont présents à un taux très inférieur à la dose journalière admissible (DJA, déterminée à partir d'études toxicologiques chez l'animal portant sur la définition de la dose létale pour 50 % des animaux (DL50) et la dose sans effet après 90 jours dans deux espèces différentes (DSE); la DJA = DSE/100 en mg/kg de poids). Ils sont habituellement associés à un type déterminé d'aliments. Ainsi les nitrites se trouvent dans les fromages et les charcuteries, les sulfites dans le vin et les gélifiants dans la pâtisserie. Une alimentation « hors norme » à base de produits industriels, voire artisanaux, peut conduire certains individus à consommer des additifs à un niveau proche de la DJA.

Aliments et médicaments

L'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité des aliments est variable selon l'horaire de la prise des médicaments, selon leur forme galénique et selon le type d'aliments et de médicaments. Les aliments ont tendance à diminuer l'absorption des médicaments. Plusieurs mécanismes expliquent les effets des aliments sur l'absorption des médicaments : retard de l'absorption liée au ralentissement de la vidange gastrique, formation de chélates (par exemple, entre le calcium et les tétracyclines), dilution des médicaments au sein du bol alimentaire, compétition entre les aliments et les médicaments au niveau des sites de transports, etc. L'augmentation du débit sanguin splanchnique durant la digestion augmente la biodisponibilité de certains médicaments. L'alimentation peut aussi modifier l'élimination rénale et la réabsorption tubulaire des médicaments en faisant varier le pH urinaire.

L'effet des aliments sur la pharmacodynamique est mieux documenté. Les aliments riches en vitamine K comme les légumes verts, choux et choucroute peuvent être à l'origine d'une variation de l'activité des antivitamines K en cas de consommation excessive et régulière (augmentation de l'INR). La consommation de jus de pamplemousse au cours d'un traitement par statine augmente le risque de rhabdomyolyse par inactivation de l'activité du cytochrome P450 qui métabolise les statines. Les aliments riches en tyramine ou en histamine comme les fromages à pâte ferme diminuent le catabolisme des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ce qui peut provoquer une poussée hypertensive.

L'alcool interfère avec de nombreux médicaments. En ralentissant la vidange gastrique, il retarde l'absorption des médicaments alors qu'il favorise celle des médicaments liposolubles comme les benzodiazépines ou les hypoglycémiants oraux. Associé à certains médicaments, il provoque un effet antabuse (disulfirame, métronidazole, céphalosporines, etc.).

En pratique, en dehors des effets caricaturaux mentionnés et de la consommation d'alcool, il n'y a lieu de suspecter une interaction médicaments-aliments que pour les médicaments dont l'index thérapeutique est étroit et en cas d'effet inattendu d'un médicament. La consommation d'alcool doit être réduite de principe en cas de traitement.

Bibliographie

Dupin H, Cuq JL, Malewiak MI, Leynaud-Rouand C, Berthier AM. Alimentation et nutrition humaines. Paris : ESF; 1992.

Lecerf JM, Hermant MJ. Envie de santé dans l'assiette. Lille : Duquesne; 2008.

Chapitre 30

Besoins nutritionnels et apports conseillés

Situations particulières : femmes enceintes, personnes âgées, sportifs

PLAN DU CHAPITRE

Besoins nutritionnels

Les besoins nutritionnels correspondent à la quantité de nutriments, de micronutriments et d'énergie qui permet de couvrir les besoins nets en tenant compte de la quantité réellement absorbée. Les **besoins nutritionnels minimaux** expriment la quantité nécessaire au maintien des grandes fonctions pour éviter l'installation d'une carence. Certains micronutriments sont dits « constitutionnellement indispensables ».

Apports nutritionnels conseillés (ANC)

Les ANC représentent la quantité de macro- et micronutriments nécessaire à la couverture de l'ensemble des besoins physiologiques. Ce sont les besoins nutritionnels moyens. Ils sont censés couvrir les besoins de 97,5 % des individus d'une population et servent à évaluer les risques d'insuffisance ou d'excès (tableau 30.1). Les ANC sont à considérer comme des valeurs de référence pour une population donnée adaptées au sexe, aux tranches d'âge et aux états physiologiques particuliers (grossesse, allaitement, activité physique soutenue, etc.). Ils peuvent être évolutifs dans le temps. Les ANC sont des apports optimaux qui intègrent une optique de prévention des grandes pathologies chroniques (obésité, maladies cardiovasculaires, diabète). Des doses supérieures aux ANC obtenues par une supplémentation, une complémentation ou un enrichissement d'aliments courants ne sont pas souhaitables. Des limites de sécurité ont été définies pour certains minéraux et vitamines dont l'excès d'apport peut ne pas être sans conséquences pour la santé.

Apports journaliers recommandés (AJR)

Ils représentent la quantité suffisante des différents nutriments nécessaires à la couverture des besoins physiologiques. Évalués à partir de données scientifiques, ils sont calculés en fonction des besoins nutritionnels moyens mesurés par groupe d'individus (ex. : enfants, femmes enceintes, personnes âgées, etc.).

Équilibre alimentaire

Concept répandu dans le grand public qui l'associe au « bien manger », l'équilibre alimentaire défendu par les nutritionnistes n'a pas de définition précise. Le principe est qu'une répartition « équilibrée » entre les nutriments couvre non seulement les besoins mais optimise également la croissance, l'état de santé global et le vieillissement physiologique. Dans les conditions actuelles de disponibilité alimentaire, d'incitation à la consommation, de contraintes socioéconomiques et d'exigence psychosensorielles, l'alimentation spontanée est assez éloignée des objectifs de l'équilibre nutritionnel élaboré à partir de l'interprétation des données épidémiologiques.

Bases

L'équilibre alimentaire, conçu à partir d'éléments factuels, a bien du mal à concilier la diversité des comportements et la composition chimique des aliments. Il est formulé sur la base d'une répartition des macronutriments exprimée en pourcentage de l'apport énergétique total.

- **Pour les glucides** : 50 à 55 % : les produits céréaliers peu transformés et les légumineuses sont à privilégier en raison de leur destin métabolique, de leur densité

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Tableau 30.1 **Apports nutritionnels conseillés (ANC).**

Apports énergétiques conseillés pour la population pour un niveau moyen d'activité			
	Âge (ans)	Poids	Énergie (kcal)
Hommes	20–40	70	2 700
	41–60	70	2 500
Femmes	20–40	60	2 200
	41–60	60	2 000
Seniors	60–75		36/kg de poids corporel

Vitamines										
	B1 (mg)	B2 (mg)	PP (mg)	B6 (mg)	B9 (µg)	B12 (µg)	C (mg)	A (µg)	D (µg)	E (mg)
Hommes adultes	1,3	1,6	14	1,8	330	3,4	110	800	5	12
Femmes adultes	1,1	1,5	11	1,5	300	2,4	110	600	5,	12
Femmes enceintes	1,8	1,6	16	2	400	2,6	120	700	10	12
Personnes âgées	1,2	1,6	14	2,2	350	3,0	120	700	10–15	20–50

Minéraux et oligoéléments							
	Ca (mg)	P (mg)	Mg (mg)	Fe (mg)	Zu (mg)	I (µg)	Se (µg)
Hommes adultes	900	750	420	9	12	150	60
Femmes adultes	900	750	360	16	10	150	50
Femmes enceintes	1 000	800	400	30	14	200	60
Personnes âgées	1 200	800	400	10	12	150	80

énergétique modérée et de leur apport en protéines, fibres et micronutriments. La part des glucides dits « simples » devrait être limitée à environ 10 % de la ration énergétique.

- **Pour les lipides** : 35 à 40 % : il existe de surcroît une répartition souhaitable entre les différents types d'AG. L'objectif premier est d'assurer un apport suffisant en acide linolénique et d'obtenir un rapport d'AGPIS n-6/n-3 proche de 5. Les AGMIS, et notamment l'acide oléique, devraient constituer l'apport principal du fait de leur neutralité relative sur l'incidence des maladies cardiovasculaires. En revanche, les AGS sont à limiter. Ceci revient à privilégier les huiles végétales et à consommer des aliments à faible densité énergétique.
- **Pour les protéines** : 11 à 15 % : une limitation de l'apport à 15 % de la ration est justifiée par la capacité limitée d'augmentation de la masse des protéines corporelles, par le coût métabolique élevé des protéines excédentaires et par des conséquences rénales potentiellement délétères. Un apport de protéines animales à hauteur d'un tiers serait suffisant pour assurer les besoins en vitamines et micronutriments.

Équilibre alimentaire en pratique

La mise en œuvre de l'équilibre alimentaire devrait idéalement se faire lors de chaque repas. En pratique, l'unité de temps à retenir est plus probablement la semaine, sauf en restauration collective où le principe du repas équilibré apparaît souhaitable. La diversification alimentaire est un prérequis pour atteindre l'équilibre dans la mesure où elle facilite la consommation quotidienne de chacune des grandes classes alimentaires. La fréquence de consommation de certains aliments riches en graisses et/ou en sucres peut avoir des effets néfastes sur la corpulence et les métabolismes en favorisant l'installation d'une insulino-résistance et des conditions prédisposant à l'athérogenèse.

L'équilibre alimentaire a été schématisé à des fins pédagogiques sous forme de « bateau » ou de pyramide alimentaire (figures 30.1 et 30.2). La formule « GPL-421 » est une autre formulation astucieuse :

- **G**lucides : **4** parts : crudités, cuidités (légumes cuits), féculents et sucre « plaisir » ;
- **P**rotéines : **2** parts : animale et végétale ;
- **L**ipides : **1** part : pour moitié les graisses de constitution et pour moitié les graisses d'assaisonnement ou d'addition.

L'emploi des aliments allégés ou destinés à une alimentation particulière ou encore la complémentation vitaminique n'entrent pas *a priori* dans le champ de l'équilibre alimentaire.

La formulation pratique de l'équilibre alimentaire est facilitée par une structuration des repas (horaire et composition) qui prône la diversification alimentaire en préconisant autant que possible la consommation d'un représentant de chacune des classes alimentaires à chaque repas ou, à tout le moins, chaque jour.

Femme enceinte

L'état nutritionnel de la mère a un impact considérable sur l'évolution de la grossesse et sur le développement fœtal et néonatal. La définition des apports nutritionnels opti-

Le foc avant (voile vert bouteille) représente les légumes

Le foc arrière (vert tendre) représente les fruits

La grand-voile (voile brune) représente les féculents

La voile d'artimon (rose) représente les sucres

La coque bleue marine représente les produits laitiers

La coque rouge représente les viandes et poissons

La quille jaune d'or représente les graisses animales

La quille jaune clair représente les graisses végétales

Figure 30.1 Le « bateau alimentaire » représentant la part de chaque classe alimentaire pour atteindre l'équilibre alimentaire.

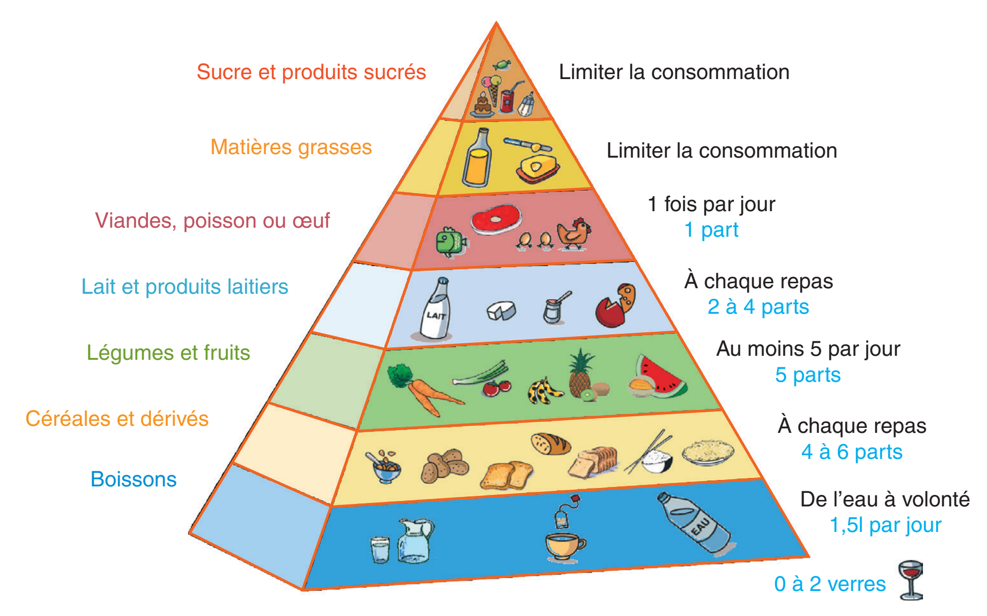


Figure 30.2 Autre représentation schématique de l'équilibre alimentaire : la pyramide alimentaire.

maux reste un exercice difficile. Le débat demeure quant à la nécessité de fournir systématiquement des suppléments nutritionnels à une femme enceinte en bonne santé, de la phase préconceptionnelle à l'allaitement.

Adaptations métaboliques au cours de la grossesse

La grossesse a un coût quantitatif et qualitatif variable selon le stade. La première moitié de la grossesse est marquée par la constitution des réserves maternelles destinées à être utilisées durant la deuxième moitié lors du développement fœtal rapide. La mise en place progressive d'une hyperinsulinémie favorise la lipogenèse et le stockage des graisses durant le premier trimestre. Par la suite, un état d'insulino-résistance périphérique induit une lipolyse qui accroît la disponibilité des flux métaboliques pour le fœtus. L'augmentation de la capacité d'absorption intestinale pour divers micronutriments (fer, calcium) protège la mère d'une déperdition excessive lors de leur transfert actif vers le fœtus. Les transferts fœtomaternaux sont modulables et font l'objet d'un contrôle. Le statut en fer, en calcium et en vitamine A des nouveau-nés est dans une certaine mesure indépendant de celui de leur mère.

Énergétique de la grossesse

Le coût énergétique de la grossesse est estimé à 75 000 kcal dont 15 000 sont liés à la croissance fœtale. Il en résulte une nécessaire adaptation des apports énergétiques pour faire face à cette charge supplémentaire. Les enquêtes longitudinales de consommation alimentaire indiquent que la quantité d'énergie consommée est bien moindre que le coût théorique de la grossesse. En pratique, les ingesta énergétiques supplémentaires souhaitables sont de l'ordre de la moitié du coût théorique total en raison d'une amélioration de l'utilisation de l'énergie disponible.

Le gain pondéral est un paramètre essentiel du suivi de la grossesse. Excessif, il est associé au risque de macrosomie et favorise le maintien d'un excès de poids durant le *post-partum* avec un risque d'obésité ultérieure. Un gain pondéral insuffisant est associé – surtout durant le 3e trimestre – à un risque de retard de croissance intra-utérin, de prématurité, de morbimortalité néonatale et à une plus grande prévalence ultérieure de syndrome métabolique et d'obésité chez l'enfant. Le gain pondéral souhaitable au cours de la grossesse dépend pour une large part du poids initial.

Le poids préconceptionnel est un autre facteur prédictif du déroulement de la grossesse et du poids de naissance de l'enfant. Un IMC < 18,5 est associé à un risque de prématurité et d'hypotrophie fœtale pouvant être corrigé par une prise pondérale suffisamment importante durant la grossesse. À l'opposé, une prise pondérale modérée permet d'atténuer les conséquences d'une obésité maternelle. Plusieurs recommandations proposent des fourchettes de prise pondérale prenant en compte le poids préconceptionnel (tableau 30.2).

Les apports énergétiques sont assurés par des macronutriments dans des proportions qui ont fait l'objet de recommandations. La teneur lipidique de la ration énergétique devrait se situer autour de 30 à 35 % alors que celle des glucides devrait être au moins égale à 55 %. Les besoins protéiques, dont la finalité est moins énergétique que plastique et trophique, sont couverts par l'alimentation usuelle et sont de l'ordre de 1 g/kg/j, soit 15 % de la ration énergétique.

Tableau 30.2 **Gain pondéral durant la grossesse selon l'IMC prégestationnel (IMC kg/m²).**

IMC	Gain pondéral recommandé en France (kg)	Recommandations nord-américaines (kg)
< 18,5	12,5–18	12–18
18,5–25	11,5–16	11,5–16
25–30	7–11,5	7–11,5
> 30	6–7	5–9

L'augmentation des apports énergétiques est assurée par une augmentation spontanée des apports en nutriments énergétiques. Elle ne nécessite pas d'intervention diététique tant que le gain pondéral est en adéquation avec les objectifs. *In fine* ce sont les glucides qui doivent couvrir l'essentiel des besoins énergétiques supplémentaires.

Besoins qualitatifs

Les effets délétères des carences nutritionnelles maternelles dès la phase préconceptionnelle sont bien documentés. Il s'agit habituellement de carences sévères observées dans des situations caractérisées : contexte social défavorable, contexte pathologique avec dénutrition, comportements à risque. Les carences mineures observées lors d'une alimentation de type occidental ont peu d'effets délétères sur la croissance et la maturation fœtale.

Folates

La carence en folates a des répercussions bien établies sur le développement fœtal. Elle accroît le risque de malformations du tube neural (encéphalocèle, anencéphalie et spina bifida), de fentes labiales et de malformations cardiaques. Or la baisse des folates sériques est quasi constante au cours de la grossesse. Elle est favorisée par une consommation insuffisante estimée à 300 µg/j pour des besoins fixés à 400 µg/j durant la grossesse.

Une supplémentation en folates est associée à une diminution globale des malformations du tube neural. Elle est préconisée dès la phase préconceptionnelle puisqu'un tiers des femmes en âge de procréer ont des taux de folates érythrocytaires abaissés. En effet, le simple conseil diététique visant à augmenter la consommation de fruits et légumes est insuffisant pour majorer les apports de l'ensemble des femmes. Par défaut, une supplémentation systématique de 100 à 200 µg/j est recommandée en période périconceptionnelle. En France, il est recommandé de prescrire 5 mg de folates/j chez les femmes ayant des antécédents obstétricaux d'anomalies de la fermeture du tube neural ou prenant un traitement anticomitial.

Fer

En dépit de l'économie de 9 mois de menstruations, le bilan martial est négatif chez la femme enceinte, ce qui est particulièrement dommageable en cas de gémellarité et de grossesses itératives. Le contenu en fer d'un nouveau-né

est d'environ 300 mg alors que les réserves en fer sont de 500 mg chez l'adulte. Les besoins totaux de la grossesse sont estimés à 850 mg. Ces quelques chiffres posent l'essentiel du problème du fer au cours de la grossesse. L'apport supplémentaire global est de 400 mg ce qui fait passer les ANC à 20 mg/j pendant la grossesse contre 10 mg normalement. L'augmentation des besoins est palliée par l'importante augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer au cours de la grossesse. Cette adaptation physiologique permet de faire face aux besoins. La couverture des besoins est assurée par une alimentation équilibrée à condition que la ration alimentaire atteigne au moins 2 000 kcal/j.

Les conséquences d'une carence martiale chez la mère sont dominées par la fatigabilité et la susceptibilité aux infections. Les conséquences fœtales sont minimes, le statut en fer du fœtus n'étant d'ailleurs guère amélioré par une supplémentation martiale chez la mère. Aussi n'y a-t-il aucune justification à la supplémentation systématique en fer au cours de la grossesse. La seule indication est la mise en évidence d'une anémie ferriprive ou d'une hypoferritinémie franche chez la mère. La supplémentation martiale justifiée par la présence effective d'une anémie est associée à un taux significativement plus faible de décès *in utero* ou néonatals et de convulsions qu'en cas de supplémentation systématique.

Iode

Les besoins en iode sont majorés au cours de la grossesse. Les besoins sont estimés à 250 µg/j au cours de la grossesse alors que les apports moyens sont en France de l'ordre de 80 à 100 µg/j. Une subcarence iodée favorise chez la mère une hyperplasie de la thyroïde partiellement réversible après la grossesse, contribue à la nodularité de la glande, est susceptible de favoriser une carence relative en hormone thyroïdienne présente chez 2 % des femmes enceintes et potentiellement néfaste chez le fœtus, totalement dépendant des apports hormonaux thyroïdiens de la mère jusqu'à la 12e semaine. Chez le fœtus dont la thyroïde est très sensible à la carence en iode, un goitre peut survenir dès la 16e semaine. Une carence iodée avec une hypothyroïdie fruste durant la première moitié de la grossesse serait responsable d'une diminution des capacités intellectuelles chez les enfants à l'âge de 4 à 7 ans. Un déficit iodé marqué est associé à une augmentation des avortements spontanés, de la mortalité périnatale, de l'hypotrophie à la naissance et d'une hypothyroïdie néonatale.

La consommation d'aliments naturellement iodés ne suffit pas à satisfaire les besoins pendant la grossesse. Il semble souhaitable à beaucoup de proposer une supplémentation iodée systématique, l'augmentation de la consommation de sel iodé n'étant évidemment pas une solution réaliste dans une situation où la restriction sodée est recommandée. L'administration de compléments alimentaires adaptés à la grossesse apportant 100 à 200 µg d'iodure de potassium, permettrait de pallier les inconvénients d'une subcarence iodée. Dans l'immédiat, cette supplémentation iodée systématique n'est pas prise en charge en France par la collectivité.

Vitamine D et calcium

La vitamine D joue un rôle majeur dans l'homéostasie calcique maternelle tout en facilitant le transfert d'environ 30 grammes de calcium vers le fœtus durant le troisième trimestre de la grossesse. Toutefois, la vitamine D transmise de la mère à l'enfant n'est pas essentielle pour la minéralisation du squelette fœtal. En revanche, la minéralisation osseuse durant l'allaitement dépend du taux de vitamine D à la naissance et des apports en vitamine D par le lait maternel. De nombreuses études ont souligné la fréquence d'une hypovitaminose D chez la femme enceinte dans les régions septentrionales notamment. Le niveau d'ensoleillement, l'obésité, la pigmentation cutanée et les traditions vestimentaires en sont les principaux facteurs de risque.

L'impact d'un déficit en vitamine D sur le décours de la grossesse et le fœtus est encore imparfaitement connu. Il est réputé favoriser le diabète gestationnel et la prééclampsie, et augmenterait le risque de délivrance par césarienne. Chez l'enfant, un taux de vitamine D insuffisant prédisposerait à l'hypotrophie et au retard de croissance à un an.

La supplémentation en vitamine D reste un sujet débattu. L'attitude communément adoptée en France est de ne supplémenter en vitamine D que si la deuxième moitié de la grossesse coïncide avec un faible niveau d'ensoleillement ou chez les femmes à risque. Il est recommandé d'apporter 400 UI/j dès le début de la grossesse ou 1 000 UI/j durant la deuxième moitié de la grossesse ou encore 200 000 UI en prise unique au début du 7e mois. Une étude systématique récente a conclu qu'il n'existait pas assez de données pour évaluer les effets indiscutables d'une supplémentation en vitamine D durant la grossesse. En dépit des incertitudes, il paraît assez cohérent d'envisager une supplémentation en vitamine D dès le début de la grossesse chez toutes les femmes à risque ou dont le taux de vitamine D est inférieur à 25 ng/L.

Calcium

Le calcium contribue au bon déroulement de la grossesse indépendamment de son rôle osseux en diminuant l'incidence de la prééclampsie. Il existerait également une diminution de l'incidence de l'HTA gravidique mais aucun lien de causalité n'a pu être démontré. Les besoins sont fixés autour de 1 000 à 1 200 mg/j alors que la consommation moyenne des femmes enceintes est d'environ 700 à 1 100 mg/j. Néanmoins le bilan calcique est habituellement positif en raison d'une augmentation de l'absorption calcique dès le début de la grossesse. Il est admis qu'une consommation usuelle de lait et de produits laitiers suffit et qu'il n'y a pas lieu de préconiser une supplémentation. Concrètement, trois à quatre portions de lait et produits laitiers doivent être consommées par jour afin d'assurer un apport calcique supérieur à 1 g/j.

Les grossesses répétées et un allaitement prolongé peuvent être à l'origine d'une déminéralisation osseuse qui n'est réversible qu'avec un apport vitamino-calcique plus conséquent.

Acides gras riches en oméga 3

Les AG n-3 pourraient jouer un rôle dans la prévention de la prééclampsie et de la prématurité mais une méta-analyse des études de supplémentation durant la grossesse n'a pas montré de bénéfice sur le risque de retard de croissance intra-utérin ou de prééclampsie alors que l'incidence de la prématurité est réduite. La consommation de poisson et l'utilisation d'huile de colza ou de noix sont recommandées. Les ANC fixent les besoins à 500 mg de DHA et à 250 mg de DHA correspondant à une consommation journalière de 2 grammes d'AG n-3.

Vitamines

Une alimentation suffisante et diversifiée pourvoit *a priori* à l'ensemble des besoins (à l'exception de la vitamine D). La vitamine A mérite une mention particulière dans la mesure où elle intervient dans la division et la différenciation et dans la régulation et l'expression des gènes.

En France, il n'y a pas lieu d'envisager de supplémentation systématique (en dehors des folates en début de grossesse) et il n'y a pas de place démontrée pour des solutions polyvitaminées. Toutefois, les données disponibles dans les pays à niveau de vie élevé indiquent qu'il existe un risque de subcarence chez une part non négligeable des femmes en âge de procréer. C'est dans cette optique, plus que dans un but de correction de carences profondes, que peut se justifier une supplémentation combinée pour mettre les apports au niveau des ANC.

Situations à risque nutritionnel au cours de la grossesse

Une évaluation nutritionnelle à la recherche d'erreurs alimentaires ou de carence est souhaitable de principe chez une femme exprimant un désir de grossesse ou à l'occasion d'un diagnostic de grossesse car, à cet âge, nombreuses sont celles qui consomment peu de légumes, de laitages et limitent volontairement les apports énergétiques.

- **Tabagisme** : il induit une diminution de la ration énergétique et une faible consommation de fruits et légumes.
- **Consommation d'alcool** : l'alcool exerce un effet toxique direct à l'origine du syndrome d'alcoolisme fœtal et favorise les déficits en folates, en vitamine A et en protéines. Toute consommation doit être prohibée.
- **Toxicomanie** : elle est souvent associée à une situation socioéconomique précaire avec diminution des apports alimentaires dont les conséquences sont d'autant plus redoutables que le tabagisme et l'alcoolisme sont fréquemment présents.
- **Modes alimentaires particuliers** : le végétarisme satisfait globalement l'ensemble des besoins à condition d'être conduit en respectant les principes de complémentarité entre céréales et légumineuses. En revanche, le régime végétalien qui exclut tout produit d'origine animale nécessite obligatoirement une supplémentation en vitamine B12.
- **Insuffisance pondérale** : conséquence de comportements à risque, de troubles du comportement alimentaire ou de problèmes socioéconomiques, l'insuffisance pondérale est associée à une morbimortalité périnatale et à une hypotrophie fœtale qui peuvent être prévenues par une prise en charge nutritionnelle et une supplémentation vitaminique et en fer.
- **Obésité** : elle expose à des risques – HTA gravidique, diabète gestationnel, prééclampsie, macrosomie fœtale – contrôlés par une limitation de la prise pondérale obtenue grâce à un régime modérément hypocalorique (pas moins de 1 500 kcal/j).
- **Troubles digestifs** : les nausées et vomissements fréquents à la fin du premier trimestre n'ont guère de répercussion sur la prise de poids finale. Des repas fréquents à type de collations glucidiques légères sont assez bien tolérés. La constipation peut être améliorée par la consommation de céréales complètes, de fruits et de légumes, par une hydratation suffisante et par l'activité physique.

Infections d'origine alimentaire

- **Toxoplasmose** : cette maladie parasitaire transmise par *Toxoplasma gondii* survient après l'ingestion de viande mal cuite, de crudités mal lavées ou par contact direct avec les chats. Chez la femme enceinte non immunisée, la toxoplasmose peut entraîner un avortement, la mort fœtale ou une atteinte neurologique et rétinienne. En cas de négativité des tests sérologiques, il est recommandé de ne pas consommer de viande crue, de laver à grande eau et d'éplucher légumes et fruits consommés crus et d'éviter le contact avec les chats.
- **Listériose** : *Listeria monocytogenes* est une bactérie résistante au froid mais sensible à la chaleur qui est transmise par la consommation d'aliments contaminés. La listériose peut provoquer un avortement spontané. Il est recommandé d'éviter de consommer du lait cru ou des fromages au lait cru, des charcuteries à la coupe (rillettes, pâtés, produits en gelée), d'enlever les croûtes de fromages, de cuire les aliments d'origine animale, de bien nettoyer le réfrigérateur et de se laver les mains.

Allaitement

Il existe peu de données précises concernant l'alimentation au cours de la lactation. La sécrétion lactée est assez peu affectée par les conditions nutritionnelles ambiantes Globalement, les recommandations valables pour la grossesse s'appliquent à cette période et les besoins nutritionnels sont ceux de la grossesse.

La composition du lait reflétant l'alimentation de la mère, il est souhaitable que celle-ci apporte les acides gras indispensables au développement du nourrisson. La lactation est donc une situation qui, comme la grossesse, ne nécessite pas impérativement de supplémentation spécifique mais une alimentation suffisante, diversifiée et équilibrée.

Conclusion

D'un point de vue nutritionnel, la grossesse se prépare à la phase préconceptionnelle afin d'obtenir un statut optimal dès le début de la grossesse. En dehors de carences caractérisées, seules peuvent se discuter quelques supplémentations. La supplémentation systématique en vitamine D est recommandée dans les régions à faible ensoleillement. La supplémentation en folates est souhaitable à la phase préconceptionnelle et durant le premier trimestre en cas de risque d'anomalie de fermeture du tube neural. La supplémentation en fer doit être argumentée par une anémie ou une hypoferritinémie. La supplémentation en iode est préconisée dans les zones de subcarence iodée. En France, s'il n'y a pas lieu d'envisager de supplémentation systématique et si l'intérêt des compléments polyvitaminés n'est pas formellement démontré, il reste que, comme dans la plupart des pays à niveau de vie élevé, il existe un risque de subcarence chez une part non négligeable des femmes en âge de procréer. C'est dans cette optique, plus que dans un but

de correction de carences profondes, que peut se justifier une supplémentation combinée pour mettre les apports au niveau des ANC.

Nutrition des personnes âgées

Le vieillissement, phénomène physiologique inéluctable lié à un processus biologique complexe, s'accompagne de modifications nutritionnelles significatives qui justifient une adaptation des apports indépendamment de toute pathologie. Les compartiments corporels sont modifiés avec une masse maigre qui diminue (sarcopénie) et un tissu adipeux périviscéral qui tend à augmenter aux dépens de la graisse sous-cutanée. S'il n'existe pas de véritable prévention nutritionnelle du vieillissement, les enjeux n'en sont pas moins de maintenir des apports adaptés aux besoins et de maintenir des réserves afin d'éviter que la survenue d'une maladie ne précipite dans la dénutrition.

Vieillissement nutritionnel

De nombreux facteurs concourent à réduire la prise alimentaire avec l'avancée en âge :

- la diminution de la perception sensorielle (élévation des seuils de perception) favorise une réduction de l'appétit ;
- les capacités d'adaptation alimentaire diminuent avec une altération de l'autorégulation de la prise alimentaire et une mauvaise adaptation aux agressions. Toutefois, vieillir n'est pas manger moins car les besoins nutritionnels des personnes âgées sont analogues à ceux de l'adulte ; ils ne diminuent pas avec l'âge ;
- le processus de la digestion est fragilisé par une diminution de la vidange gastrique, une diminution des sécrétions digestives et une moindre performance de l'absorption ;
- les métabolismes sont altérés. Un état d'insulino-résistance principalement lié aux modifications du schéma corporel s'installe peu à peu. L'anabolisme protéique est réduit. La diminution de la dépense énergétique est corrélée à celle de la masse musculaire. En fait, les besoins énergétiques diminuent peu chez le sujet âgé mais leur augmentation nette en cas d'activité physique ou d'agression métabolique n'est pas toujours suffisamment compensée par les apports spontanés, ce qui expose au risque de dénutrition ;
- l'exposition à des facteurs de fragilité nutritionnelle est importante. Les pathologies chroniques ou aiguës intercurrentes sont plus fréquentes. De nombreuses circonstances de la vie contribuent à fragiliser le statut nutritionnel : isolement social et affectif, revenus insuffisants, insuffisance d'équipement ménager, difficultés d'approvisionnement, handicap physique, polymédication, réduction de la capacité de mastication… Les croyances et les tabous alimentaires, une propension à appliquer des régimes souvent inadéquats comme le régime « sans sel » et la diminution de la sensation de soif qui favorise l'anorexie sont d'autres facteurs de fragilité.

Besoins nutritionnels

Les besoins énergétiques des personnes âgées en bonne santé sont identiques à ceux de l'adulte. Les apports nutritionnels conseillés sont estimés à 36 kcal/kg/j et à 1 g/kg/j de protéines chez la personne âgée en bonne santé. C'est le prix à payer pour sauvegarder la compétence immunitaire et la masse musculaire. Il convient de veiller à ce que ces personnes fragiles disposent d'apports équivalents aux sujets âgés en bonne santé, de savoir qu'une supplémentation en protéines et en micronutriments peut se discuter.

Cible nutritionnelle

Les conditions environnementales sont essentielles parce que l'alimentation est un acte social, convivial et de plaisir. La chasse aux interdits et à la monotonie alimentaire procède d'une information nutritionnelle éclairée. La lutte contre la sarcopénie passe par un apport énergétique et protéique suffisant, et par le maintien d'une activité physique régulière et adaptée.

Un bilan diététique et nutritionnel annuel devrait être effectué par le médecin traitant afin de dépister les erreurs alimentaires et corriger les facteurs entravant l'accès à une alimentation satisfaisante (hygiène dentaire et corporelle, lutte contre la sédentarité et contre d'éventuels excès… alcool, tabac, automédication). Un IMC < 20 doit être interprété comme un signe d'alerte de dénutrition.

Une prévention de la dénutrition doit être instituée de principe lors de la survenue d'une maladie aiguë incidente ou d'une intervention chirurgicale pour contrer les effets délétères de l'hypercatabolisme qui accompagne toute agression. Le surcroît d'apport énergétique et protéique peut nécessiter la prescription de compléments nutritifs oraux chez ces sujets volontiers anorexiques et adynamiques à la phase aiguë d'une maladie. Le portage des repas à domicile est une solution intéressante.

Facteurs nutritionnels et troubles cognitifs

Des liens entre la nutrition de la personne âgée et l'apparition de troubles cognitifs ont été suggérés par quelques études épidémiologiques. Un apport énergétique élevé, le surpoids, l'hypercholestérolémie et l'hyperhomocystéinémie ont été associés à un risque accru de troubles cognitifs ou de maladie d'Alzheimer. En revanche, une consommation modérée et régulière d'alcool, la consommation de poisson, d'acides gras polyinsaturés et d'antioxydants sont associés à une incidence moindre.

Synthèse

Les recommandations dispensées à la population générale en matière d'alimentation et d'activité physique restent valables pour les personnes âgées moyennant quelques adaptations. Il n'existe pas d'alimentation spécifique du vieillard mais plutôt un vieillissement nutritionnel exposant au risque de dénutrition et imposant des mesures adaptées et personnalisées prenant en compte la diminution psychosociale et environnementale. Chez les plus fragiles, il appartient à l'entourage

médical de surveiller la courbe de poids et de soutenir la ration alimentaire, voire de l'augmenter, en conseillant le portage de repas ou une alimentation fractionnée en 5 ou 6 prises par jour avec le recours possible à des compléments nutritifs oraux.

Alimentation du sportif

L'alimentation est une composante importante de l'hygiène de vie, assurant la meilleure forme possible à un sportif qui la considère trop souvent comme un facteur de performance. La connaissance de règles diététiques simples évite bien des contre-performances. En fait, la pratique sportive habituelle n'impose pas de modifications fondamentales aux principes de l'équilibre alimentaire. Globalement, les apports énergétiques adaptés au niveau des dépenses sont apportés par une alimentation équilibrée et diversifiée sous forme de repas et de collations en majorant l'apport glucidique. Les besoins en protéines, en vitamines et en minéraux sont satisfaits par l'augmentation des apports énergétiques. Le recours aux compléments alimentaires ou à des aliments spécifiques ne se justifie pas autrement que par des croyances, la recherche d'effets psychologiques (potion magique) ou une alternative au dopage.

L'objectif est d'obtenir un niveau de forme optimal et de favoriser la performance grâce à un poids optimal, d'éviter toute carence, d'assurer les réserves en substrat ainsi qu'une reminéralisation et une hydratation anticipatoire lors des épreuves de longue durée, enfin d'optimiser la restauration des réserves après l'épreuve. Ce n'est que dans des situations d'exception que l'alimentation du sportif peut être considérée comme spécifique.

Besoins énergétiques

L'activité physique, dont le sport est une sous-catégorie, entraîne une augmentation de la dépense énergétique liée au travail musculaire. Le muscle transforme de l'énergie chimique en travail mécanique par hydrolyse de l'ATP, chaque molécule fournissant 7,3 kcal. Le muscle contient peu d'ATP qui doit être resynthétisé (3 g d'ATP/kg ce qui correspond à 50 kcal). Le métabolisme anaérobie mis en jeu lors des efforts intenses et très brefs occupe une place insignifiante d'un point de vue nutritionnel. Il est d'abord alactique grâce à un transfert du phosphate de la créatine-phosphate musculaire pour former l'ATP. Il est relayé par le système anaérobie lactique par glycolyse du glycogène musculaire qui produit des lactates dont l'accumulation entraîne une diminution du pH et des crampes musculaires (encadré 30.1). Cette phase se met en route dès que l'effort dépasse 10 à 15 secondes et permet de produire 120 à 130 kcal/min. Sa capacité dépend des stocks de glycogène musculaire. Le système anaérobie lactique est amélioré par l'entraînement et permet d'espérer une production de 350 à 400 kcal à puissance maximale.

Le système aérobie entre en jeu pour les efforts de plus de 2 à 3 minutes. L'oxydation du glycogène musculaire, du glucose provenant de l'alimentation et du foie et l'oxydation des acides gras au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale assurent la fourniture d'énergie dans les conditions basales et dès que l'effort se prolonge. La consommation maximale d'oxygène (VO_2 max), facile à mesurer au cours de l'exercice, traduit la puissance maximale du métabolisme aérobie (directement sous la dépendance des apports alimentaires). La capacité du système aérobie dépend de la VO_2 max et, en conséquence, de l'entraînement et des stocks énergétiques.

Encadré 30.1 Énergétique de l'effort – Implications nutritionnelles

Anaérobie

- alactique :
  - Cr-Ph ↔ ATP
  - utilisation des protéines musculaires
  - dépend de la masse musculaire
  - dépend peu de l'alimentation
- lactique
  - glycogène ↔ lactate
  - diminution du pH par accumulation des lactates (facteur limitant)
  - autonomie déterminée par les réserves en glycogène

Aérobie

- glycogène → CO_2+ H_2O (irréversible)
- triglycérides → CO_2+ H_2O
- protéines → oxydation → urée (irréversible)
- le niveau des réserves glycogéniques est limitant
- maintien de la glycémie : glycogène hépatique et apport glucidique pendant l'effort

Nutriments des sportifs

Par consensus, il est admis que les personnes physiquement actives n'ont pas besoin de compléments nutritifs additionnels au-delà de ceux apportés par une alimentation équilibrée à condition que la couverture des besoins énergétiques soit assurée en fonction de l'intensité de l'activité (tableau 30.3). Quelques nuances complètent cette assertion notamment pour les sports à risque nutritionnel (tableau 30.4).

- Les **glucides** sont le substrat énergétique de l'effort. Ils constituent au moins 55 % de la ration énergétique et jusqu'à 70 % dans les sports d'endurance. Il s'agit de glucides à index glycémique bas ou intermédiaire sauf pendant les épreuves de longue durée où il est fait appel à des glucides à index élevé (solution de glucose, de saccharose, de maltodextrines, de polyglucose ou de fructose). La totalité des stocks de glycogène assure trois heures d'effort à 70 % de la VO_2 max. Il est d'usage d'augmenter la part des glucides durant les trois jours qui précèdent une compétition pour obtenir une charge maximale de glycogène musculaire au moment de l'épreuve.
- Les **lipides** contribuent de façon significative à l'apport énergétique lors de la phase d'entraînement et apportent des acides gras essentiels et des vitamines liposolubles. En début d'exercice, l'oxydation lipidique permet d'épargner les réserves en glycogène puis ce substrat énergétique prend une part de plus en plus importante et remplace

Tableau 30.3 **Niveaux d'activité physique : facteurs d'augmentation du métabolisme de repos (MdR) et équivalents « marche » (km/j) selon le poids.**

	Indice MdR	Distance de marche		
		44 kg	70 kg	120 kg
Sédentaire	1,25	0	0	0
Peu actif	1,5	5	3,5	2,5
Actif	1,75	15	12	8
Très actif	2,20	30	25	20

Tableau 30.4 **Sports à haut risque de déséquilibre nutritionnel.**

Disciplines	Risques
Gymnastique, patinage artistique, sport hippique, danse classique ou natation synchronisée	Apports énergétiques limités de façon chronique pour réduire la masse grasse et maintenir une silhouette « idéale »
Culturisme	Volonté de diminuer la masse grasse et le poids, hypertrophie musculaire avec l'aide de régimes surprotéinés et de compléments
Sports à catégories de poids : judo, boxe, lutte, etc.	Régimes amaigrissants vigoureux itératifs pour satisfaire les conditions de poids en précompétition
Sports de fond : ski de fond, course, etc.	Déséquilibre alimentaire

peu à peu les substrats glucidiques au cours des efforts de longue durée. Les apports conseillés sont de l'ordre de 20 à 30 % de la ration dans les sports d'endurance. Leur consommation est déconseillée juste avant, pendant et après une compétition.

- Les **protéines** favorisent la synthèse protéique musculaire nécessaire à la restauration d'un bilan protéique positif après l'exercice. L'activité physique soutenue détermine une déperdition protéique due à des microlésions musculaires et à une oxydation lors des entraînements ou des compétitions de longue durée. Si les apports nutritionnels conseillés en protéines satisfont aux besoins d'une activité physique de loisir ou occasionnelle, il convient de privilégier les protéines de haute valeur biologique et d'augmenter les ANC (× 1,5 à 2) chez les sportifs de haut niveau ou chez les culturistes en utilisant des protéines alimentaires ou des poudres de protéines. Ces dernières peuvent être administrées en prises espacées lorsqu'il s'agit de protéines « lentes » (par analogie avec les glucides lents et rapides) comme la caséine, ou en prises rapprochées pour les protéines « rapides » comme le lactosérum.
- Les **besoins hydroélectrolytiques** sont importants chez le sportif. Le remplacement anticipé des pertes liquidiennes lors de l'effort contribue à préserver la performance. La soif est un critère d'alerte médiocre de la déshydratation et survient trop tardivement. Une hydratation correcte prévient la survenue d'un coup de chaleur et diminue le risque de crampes musculaires. Avant une épreuve sportive prolongée, il est souhaitable d'ingérer une boisson de façon fractionnée (300-500 mL en 2 heures). Pendant l'épreuve, la quantité d'eau est ajustée à la perte d'eau prévisible et peut aller jusqu'à 1,5 L/h lorsque l'activité dépasse 1 heure. Au-delà d'une durée de 3 heures, les besoins sont de l'ordre de 0,5 L à 1 L/h. Après l'exercice, la compensation hydrique rapide est obtenue sur la base de 150 % de la perte de poids constatée durant l'épreuve. Le sodium est l'électrolyte le plus important du fait de son excrétion dans la sueur (NaCl 20 à 60 mmol/L). Un complément de 1 à 1,5 g de NaCl par litre de boisson est conseillé durant une épreuve sportive de longue durée et lors de la phase de récupération en évitant la prise de sel sous forme de dragées ou de gélules.

Ces besoins sont résumés par le sigle : « GPL-421-eau » (4 parts de glucides, 2 parts de protéines et 1 part de lipides).

Micronutriments

De nombreuses vitamines et oligoéléments sont impliqués dans le métabolisme énergétique. Leurs besoins augmentent au prorata de l'effort. Un apport suffisant suppose une alimentation variée, voire une supplémentation en vitamine B, en fer, en calcium et en magnésium selon le type d'alimentation. Une bonne hygiène de vie prévient les carences vitaminiques : sevrage tabagique pour la vitamine C, faible consommation de café et de thé (absorption des vitamines A, B, et B12 et du fer) et abstention de boissons alcooliques (vitamines B et C). La consommation en quantités suffisantes de produits laitiers, de légumes secs et verts, de céréales, de viandes et éventuellement de boissons de l'effort évite toute carence.

L'Anses a estimé que la « micronutrition » n'était pas un concept suffisamment étayé au plan scientifique et que la prise en charge nutritionnelle des sportifs devait se faire conformément aux recommandations consensuelles et à la réglementation.

Boissons du sportif

Les boissons énergétiques de l'effort proposées dans le commerce (cocktails énergétiques, vitaminés et enrichis en électrolytes) peuvent trouver leur place durant la phase d'attente, durant l'épreuve et à la phase de récupération. Il convient de distinguer les **boissons énergétiques** et **énergisantes**. Les premières sont des boissons de l'effort et ont une composition réglementée. Leur formulation correspond aux besoins spécifiques du sportif dont la dépense énergétique est intense. Elles ne doivent être ni acides ni gazeuses. Les boissons énergisantes sont issues d'un concept marketing et contiennent des substances stimulantes, voire excitantes (caféine, guarana, taurine, arginine, ginseng, vitamines, glucuronate, etc.). Ces boissons peuvent provoquer un retard à la perception du seuil de fatigue et sont déconseillées dans le cadre d'une activité sportive (avis de l'Anses, octobre 2013). Elles ne doivent pas être associées aux boissons alcooliques.

Compléments alimentaires

Le monde sportif est directement concerné par la problématique des compléments alimentaires. L'analyse objective des

effets potentiels des compléments est le plus souvent décevante. La plupart sont largement surfaits. L'Anses estime que la consommation de compléments alimentaires ne doit être motivée que par la nécessité de compléter des apports nutritionnels jugés insuffisants par un médecin ou un diététicien.

Les principaux compléments de la performance sportive sont les suivants :

- la **créatine** : elle participe au transport de l'énergie entre la mitochondrie et la fibre musculaire. L'administration de créatine a pour but d'augmenter la performance en majorant les réserves énergétiques musculaires. Un apport exogène ne semble pas avoir d'intérêt chez les sportifs entraînés;
- la **carnitine** : elle participe au transport des AG à chaîne longue dans la mitochondrie et est présumée contribuer à l'épargne de glycogène musculaire en facilitant l'oxydation lipidique. En fait, l'utilisation des acides gras lors de l'exercice n'est pas déterminée par la disponibilité en carnitine;
- la **taurine** : ce dérivé de la cystéine contenu dans certaines boissons énergisantes qui ont été autorisées récemment en France a un rôle physiologique mal connu. Son apport est théoriquement intéressant parce que sa synthèse endogène est faible;
- l'**ubiquinone** : ce composé de la chaîne mitochondriale encore appelé coenzyme Q10 participe à la récupération d'énergie par l'organisme. Il a la réputation non totalement démontrée d'être un complément énergisant;
- la **caféine** : interdite par le Comité olympique, cette substance stimulante sympathergique peut augmenter l'oxydation lipidique et économiser le glycogène musculaire. Elle peut accroître l'endurance;
- les **bicarbonates** : censés tamponner l'accumulation des lactates dans le muscle, cette substance peut majorer la performance lors d'efforts intenses de durée limitée et favoriser la récupération après des efforts intenses brefs et répétés.

Spécificités de l'alimentation du sportif

Période d'entraînement

L'augmentation des apports énergétiques adaptés à l'accroissement des dépenses se fait sur la base de trois repas et une ou deux collations si le délai entre deux repas est supérieur à 4 heures. Chaque repas principal comporte quatre portions de glucides (céréales, féculents, légumineuses, fruits crus ou cuits, sucre simple) et se fonde sur les principes de l'alimentation équilibrée et diversifiée. Les apports énergétiques sont évalués par la taille des portions des féculents et sur la courbe de poids.

Céréales et féculents sont à consommer à chaque repas ou lors des collations en quantités proportionnelles à la dépense énergétique. Les produits laitiers, la viande, le poisson et les œufs assurent la couverture des besoins protéiques augmentés par l'activité musculaire (de l'ordre de 1 à 2 g de protéines/kg/j selon l'intensité et la nature de l'activité). Il convient de limiter ceux dont la teneur en lipides est élevée. Les fruits et légumes apportent les micronutriments indispensables et participent à la lutte contre le stress oxydatif. Ils peuvent être consommés en abondance du fait de leur faible densité énergétique.

Aspects spécifiques aux sportifs de haut niveau

La pratique intensive du sport et la préparation des compétitions font l'objet de stratégies nutritionnelles dont l'application doit être personnalisée. Elles visent à corriger les principales erreurs commises par les sportifs (destructuration, grignotage, déséquilibre, diversification insuffisante et mauvaise hydratation), à mettre en adéquation les apports énergétiques avec les dépenses mesurées, à maintenir un poids de forme et à obtenir le jour de la compétition une réserve glycogénique musculaire optimale.

La préparation à une épreuve longue et intense de type « fond » est largement anticipatoire. La semaine qui précède l'épreuve, le régime dissocié modifié à la manière « scandinave » semble avoir fait la preuve de son efficacité. Après une alimentation conventionnelle pendant trois jours (15 % protéines, 35 % lipides, 50 % glucides) suit une période d'enrichissement énergétique (+ 500 à 1 000 kcal) avec une augmentation des portions de glucides « lents » jusqu'à 70 % de la ration énergétique et une diminution des apports en lipides. Les aliments susceptibles de provoquer des problèmes digestifs sont écartés : graisses cuites, fibres irritantes des légumes secs, aliments fermentés, épicés ou fumés, boissons très gazeuses ou très sucrées, alcool.

Le repas qui précède la compétition (8 à 12 h avant une épreuve type course cycliste en ligne ou marathon) comporte un plat renforcé en glucides (pâtes cuites *al dente*, jusqu'à 400 g), un produit laitier, une entrée et un dessert glucidique.

Le petit-déjeuner ou le repas se situe au moins 3 heures avant l'épreuve. Très riche en glucides, il apporte 500 à 800 kcal sous la forme de céréales, mueslis, biscuits ou riz avec éventuellement une portion de viande hachée.

La **ration d'attente** consommée entre 1 heure 30 et 15 minutes avant le départ de l'épreuve est plus ou moins importante en fonction du petit-déjeuner ou repas qui précède et comporte du pain d'épice, une pâte de fruit ou une barre céréalière.

La prise d'une boisson est recommandée 10 à 15 minutes avant : 250 mL de jus de fruit dilué ou une boisson d'effort avec apport glucidique.

Alimentation per-compétition

Pour les épreuves de durée intermédiaire, il est essentiel d'hydrater de façon régulière et anticipatoire tout en apportant des électrolytes, des vitamines et des glucides sous forme de glucose, de fructose, de saccharose ou de maltodextrines (40 à 100 g/L). Pour les épreuves de très longue durée (> 3 h 30), des aliments glucidiques solides sont à ingérer toutes les heures avec des petits repas toutes les 2 heures apportant des protéines (viandes maigres, jambon, fromage maigre).

Alimentation post-compétition

Réhydratation, resucrage et reminéralisation sont à entreprendre dès la fin de l'épreuve par l'ingestion régulière (trois fois par heure pendant 3 à 4 heures) de boissons énergétiques de l'effort, de jus de fruits ou d'eau bicarconatée, par l'ingestion d'une collation glucidique solide 1 heure plus tard (gâteau de riz ou de semoule, barre céréalière) et/ou d'un repas renforcé en apports glucidiques (pâtes, riz, pommes

de terre, fruits). Par la suite, l'alimentation sera celle de la période d'entraînement.

Dispositifs réglementaires et recommandations

Il est recommandé de réaliser un bilan diététique annuel chez les sportifs de haut niveau dans le but de préserver leur santé et de favoriser la réussite sportive. Cette approche permet de dépister des troubles du comportement alimentaire, de corriger les erreurs et les croyances et de dispenser des conseils adaptés à la nature du sport. La consultation de nutrition du sport a été instituée par arrêté (11 avril 2004). Il revient au médecin du sport de la mettre en œuvre. Il lui incombe de rappeler au sportif qu'il pratique un sport d'endurance ou de développement de la masse musculaire, que l'alimentation fait partie intégrante de l'entraînement et de l'amélioration des performances.

Bibliographie

Bailey LB. New standard for dietary folate intake in pregnant women. Am J Clin Nutr 2000 ; 71 : 1304S–7S.

Bigard AX, Guezennec Y. Nutrition du sportif. 2e édition. Paris : Elsevier-Masson ; 2007.

Cynober L, Alix E, Martin A, Arnaud-Battandier F, et al. Les personnes âgées. In : Martin A, editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e édition. Paris : Tec & Doc Lavoisier ; 2001. p. 307–35.

Ferry M, Mischlich D, Alix E, Brocker P, Constans T, et al. Nutrition de la personne âgée. Aspects fondamentaux, cliniques et psycho-sociaux. 4e édition. Paris : Elsevier Masson ; 2012.

Kuehn BM. Guideline for pregnancy weight gain offers targets for obese women. JAMA 2009 ; 302 : 241–2.

Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. In : 3e édition. Paris : Tec & Doc Lavoisier ; 2001. p. 604.

Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring : a review. Am J Clin Nutr 2009 ; 89(Suppl) : 6685 72S.

Activité physique et nutrition

Comment la prescrire

PLAN DU CHAPITRE

L'activité physique (AP) dans ses multiples dimensions – domestique, professionnelle, déplacement, loisirs et sports – est un moyen de promotion de la santé et un traitement ou un complément de traitement des maladies chroniques les plus fréquentes. Il ne fait plus de doute aujourd'hui qu'une AP régulière concourt à la santé. Ses performances sont en effet validées à l'aune de la médecine fondée sur les preuves. Des recommandations internationales situent les niveaux d'activité bénéfiques. L'activité physique est un déterminant majeur de l'état de santé à tous les âges de la vie. La pratique régulière d'une activité physique ou sportive, même d'intensité modérée, est associée à une réduction de la mortalité et à la prévention des principales pathologies chroniques liées à la nutrition (métaboliques, cardiovasculaires, certains cancers…). En conséquence, la lutte contre la sédentarité et la prescription de l'activité physique sont indissociables de la nutrition.

Définitions

L'activité physique correspond aux mouvements produits par la contraction des muscles squelettiques et, de ce fait, augmente la dépense d'énergie. Elle est caractérisée par son intensité, sa fréquence et sa durée. Il existe quatre grandes catégories et circonstances d'activité physique : l'activité physique domestique, l'activité physique liée aux transports, l'activité physique professionnelle et l'activité physique de loisirs (dont les activités sportives). À l'opposé, la sédentarité correspond aux activités n'entraînant pas d'augmentation significative de la dépense énergétique qui reste proche de la valeur de repos (activités intellectuelles, position assise, télévision, lecture…).

La quantification de l'activité physique et l'évaluation du comportement sédentaire, qui sont globalement indépendantes l'une de l'autre, contribuent à caractériser le comportement d'un individu pour un conseil et une prescription pertinents (tableau 31.1).

Pour estimer la dépense énergétique liée à l'activité physique, multiplier la DER (kj ou kcal/h) par le niveau de NAP sur la durée de l'activité (en h/j). Ex. : pour un homme de 85 kg mesurant 1,85 m et âgé de 30 ans, la DER est 7,98 MJ/j soit 0,333 MJ/h. Si cette homme a 8 h de sommeil/j, 5 h d'activités B, 2 h d'activités C, 6 h d'activités D, 2 h d'activités E et 1 h d'activité F, sa DER totale sera égale à : (0,333 × 1 × 8) + (0,333 × 1,5 × 5) + (0,333 × 2,2 × 2) + (0,333 × 3 × 6) + (0,333 × 3,5 × 2) + (0,333 × 5 × 1) = 16,9 MJ/j.

Bénéfices de l'activité physique

Le rôle préventif et thérapeutique de l'activité physique est démontré chez l'adulte dans diverses situations pathologiques.

Tableau 31.1 **Niveau d'activité physique (NAP) en fonction de l'intensité de l'activité.**

Catégories	NAP	Activités
A	1,0	Position allongée : sommeil, sieste et repos
B	1,5	Position assise : repos, bureau, télévision, ordinateur, lecture, écriture, couture, repas, transport…
C	2,2	Position debout : travail ménager, toilette, cuisine, activité professionnelle…
D	3,0	Femmes : marche, jardinage, gymnastique, yoga… Hommes : activités manuelles d'intensité moyenne
E	3,5	Hommes : marche rapide, activités professionnelles intenses (bâtiment, mécanique…)
F	5,0	Sport, activités professionnelles très intenses (terrassiers, bûcherons…)

Maladies cardiovasculaires

Il existe une relation inverse entre l'activité physique et la morbidité cardiovasculaire ischémique. Comparés aux sujets les moins actifs, les sujets les plus actifs ont un risque réduit en moyenne de 20 à 35 %. Cette relation dépend davantage du volume total que de l'intensité de l'activité physique. L'activité physique d'endurance (aérobie) augmente la capacité cardiorespiratoire qui est inversement reliée au risque. L'activité physique régulière a une action sur la morbidité coronarienne comparable à la correction d'autres facteurs de risque (tabac, HTA, hypercholestérolémie). Elle est additive.

Ces effets bénéfiques tiennent au fait que l'activité physique régulière diminue le travail cardiaque en réduisant les résistances périphériques tout en augmentant le volume circulant, réduit la fréquence cardiaque au repos, diminue la pression artérielle, augmente le cholestérol-HDL et la sensibilité à l'insuline, réduit l'agrégation plaquettaire et a un effet antithrombogène.

Dyslipidémie

L'activité physique régulière est associée à une diminution des triglycérides (– 10 % en moyenne) et du cholestérol-LDL (– 3 %) et surtout à une augmentation du cholestérol-HDL (+ 3 %) sans qu'il existe une relation dose-effet nette.

Diabète

Les études épidémiologiques et les études d'intervention ont démontré l'effet bénéfique de l'activité physique sur la prévention et l'optimisation du traitement du diabète de type 2. Dans une étude de cohorte nord-américaine, le risque de développer un diabète après 6 ans d'AP est diminué de 34 % par heure supplémentaire de marche rapide par jour et augmenté de 14 % par tranche de 2 heures passées quotidiennement devant la télé.

Dans la *Diabetes Prevention Study* (DPS), le risque de conversion de l'intolérance au glucose vers le diabète de type 2 est réduit de 58 % au bout de 3 ans d'une intervention portant sur le mode de vie associant 4 heures de marche par semaine et une diminution du poids de 7 kg. Une diminution significative de l'ordre de 30 % du risque de développer un diabète de type 2 était observée chez les patients qui n'avaient pas perdu de poids mais dont le niveau d'activité physique modérée à intense était significativement augmenté. De plus, le bénéfice était conservé après 6 années supplémentaires comme si l'activité physique exerçait un effet « mémoire ».

D'après une méta-analyse, l'activité physique régulière modérée est associée à une diminution significative de l'HbA1c de 0,6 % (IC à 95 % : 0,3 à 0,9) chez les patients diabétiques avérés. Un impact sur la mortalité dans le diabète est vraisemblable dans la mesure où une faible capacité cardiorespiratoire (VO_2 max) est associée à un risque de mortalité toutes causes de 2,1 (IC à 95 % : 1,5 à 2,9) par rapport aux diabétiques ayant une bonne capacité physique.

La dépense énergétique totale liée à l'activité physique pratiquée au décours d'un repas limite l'hyperglycémie et l'insulinémie postprandiales et constitue un auxiliaire thérapeutique utilisable au cas par cas.

Obésité et surpoids

L'activité physique et la diminution des comportements sédentaires réduisent modérément le risque de gain de poids chez l'enfant et l'adulte. Il existe d'ailleurs une relation positive entre le temps passé devant un écran et le poids. Dans la *Nurse Health Study* le risque de développer un surpoids était diminué de 23 % par heure supplémentaire de marche rapide par jour et au contraire augmenté de 24 % par tranche de 2 heures passées devant la télé chaque jour.

La perte de poids liée à une activité physique est modeste, de l'ordre de 1 kg en plus de la perte obtenue par les seules mesures diététiques d'après une méta-analyse récente. En revanche, l'activité physique joue un rôle déterminant sur le maintien du poids après amaigrissement et sur la composition corporelle en privilégiant le maintien de la masse maigre.

Enfin, l'activité physique apporte des bénéfices sur l'état de santé des personnes en surpoids avec une amélioration des paramètres métaboliques et un bénéfice sur la qualité de vie. Chez l'obèse, une bonne capacité physique est associée à un risque de mortalité cardiovasculaire plus faible.

Cancer

L'activité physique est aussi associée à une diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer tous sites confondus. La réduction moyenne du risque est de l'ordre de 30 % pour le cancer du côlon et de 20 % pour le cancer du sein. L'activité physique exercerait également un effet protecteur sur l'endomètre, la prostate et le poumon. Ce bénéfice serait médié par des effets sur l'adiposité abdominale, sur l'inflammation de bas grade et sur le profil hormonal (insuline, IGF-1 et hormones sexuelles).

Recommandations

Les recommandations préconisent un niveau d'activité modérée et régulier.

- **Chez les adultes de 18 à 65 ans**, il est recommandé de pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique, d'intensité modérée de type aérobic ou d'endurance (marche à pas soutenus) au moins 5 jours par semaine ou 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée (jogging) 3 jours par semaine, ce volume d'activité pouvant être fractionné en séquences d'au moins 10 minutes. La réalisation supplémentaire de deux séances hebdomadaires d'activité de résistance à type de renforcement musculaire d'intensité modérée est également conseillée. Le bénéfice d'une activité augmentée chez des sujets déjà actifs est moins net. Le Programme national nutrition santé s'est fixé pour objectif d'augmenter de 25 % la proportion de sujets adultes pratiquant l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour.
- **Chez les sujets de plus de 65 ans**, les recommandations sont identiques en considérant que la marche normale est une activité physique d'intensité modérée et la marche rapide une activité physique d'intensité élevée. L'accent est mis sur la diversification des activités (intégration d'exercices de renforcement musculaire et d'assouplissement). De plus, les activités quotidiennes d'intensité modérée (tâches ménagères, jardinage) peuvent être comptabilisées pour autant qu'elles durent plus de 10 minutes.

- **Chez l'enfant et l'adolescent**, un minimum de 60 min/j d'activité physique d'intensité modérée à élevée est souhaitable sous forme de jeux ou d'activités de la vie quotidienne. De plus, des activités de renforcement musculaire et osseux sont souhaitables 2 fois par semaine.
- **Chez un sujet à risque** et notamment chez un diabétique il est souhaitable de s'assurer qu'il n'existe pas d'insuffisance coronaire latente pour éviter toute complication cardiovasculaire induite par l'effort. Il est recommandé de réaliser un test d'effort cardiaque pour les patients de plus de 60 ans ou ayant un diabète de plus de 10 ans avec deux autres facteurs de risque cardiovasculaire (haut risque cardiovasculaire) avant la reprise d'une activité sportive. Chez le diabétique, il convient de s'assurer de l'absence de complication ou de risque podologique et de prévoir une éventuelle adaptation posologique pour limiter le risque d'hypoglycémie (adaptation de la dose d'insuline, modification de la dose de sulfamides).
- **Chez le sujet obèse**, c'est la pratique de 45 à 60 minutes par jour d'activité physique qui est souhaitable pour prévenir le gain pondéral alors que 60 à 90 minutes d'activité chaque jour paraissent nécessaires pour maintenir le poids après un amaigrissement.

Prescription de l'activité physique

Cette prescription, qui est une prescription à part entière, repose sur une évaluation de l'activité physique usuelle et de la motivation du patient, sur le recensement des obstacles à sa mise en œuvre et sur la définition d'objectifs précis, adaptés et réalistes. Un suivi à long terme avec un renforcement de la motivation est nécessaire pour consolider l'activité et affiner les conseils afin d'empêcher la rechute vers la sédentarité.

Confortée par un rapport de l'Inserm, ses points clés sont :

- l'augmentation modeste de l'activité physique est à l'origine d'effets bénéfiques réels et importants chez une personne inactive ;
- la régularité est plus importante que l'intensité et les niveaux d'activité peuvent être atteints de façon progressive ;
- le bénéfice pour la santé est maintenu en cas de fractionnement.

Toute prescription se construit autour d'une bonne connaissance du patient afin de fixer des objectifs réalistes et personnalisés. Un entretien motivant doit permettre au patient de s'approprier les objectifs recherchés avec une prescription aussi précise que possible. La prescription peut se faire en plusieurs temps.

- L'**état des lieux** : une enquête évalue le niveau d'activité habituel dans la vie professionnelle, domestique, de loisir et à l'occasion des transports et trajets. Une quantification sommaire de l'intensité et de la durée suffit à situer le niveau d'activité sans recourir nécessairement aux échelles assez complexes qui ont été développées à cet effet. Cet interrogatoire fournit l'occasion de recenser les opportunités d'activité physique et de quantifier le degré de sédentarité.
- **Identifier les obstacles à l'activité physique** : il n'y a pas de prescription valable sans prise en compte des embûches et résistances susceptibles de contrarier son application et cela bien au-delà des limites imposées par l'âge, l'état de santé, la condition physique et les situations à risque… Un certain nombre de parades peuvent être proposées pour contourner les objections les plus fréquentes (tableau 31.2).
- **Définir les objectifs et préciser le type d'activité et son intensité** selon le niveau d'activité physique habituel et les particularismes personnels. Globalement, l'intensité recommandée pour le maintien d'un état de santé satisfaisant est de niveau modéré avec une dépense énergétique supplémentaire de l'ordre de 1 000 kcal/semaine.
- L'**intensité** : la fréquence cardiaque est un assez bon repère pour situer le niveau d'effort. L'utilisation d'un cardio-fréquencemètre est utile mais non indispensable (une AP de niveau modéré correspond à 0,5 à 0,7 fois la fréquence cardiaque maximale qui est de 220 – âge). L'accélération de la respiration à la limite de l'essoufflement, l'apparition d'une légère transpiration alors que la personne reste capable de parler de façon continue correspond à un niveau d'AP modérément intense. L'autoperception de l'effort dans le registre du « possible » est un autre repère. L'activité de référence étant la marche, il a été proposé de compter les pas à l'aide d'un podomètre (tableau 31.3).
- La **nature de l'activité physique** : une activité d'endurance est en accord avec les recommandations :
  - environ 150 min/semaine sous la forme de 30 minutes de marche rapide (4 à 6 km/h) 5 fois/semaine ou 20 minutes de course à pied (10 km/h) 3 fois/semaine en sachant que cette durée peut être atteinte en 2 ou 3 fois ;

Tableau 31.2 **Lever les résistances : faire bouger les lignes en apportant une réponse adaptée.**

Objections du patient	Réponses à apporter
Manque de temps	Intégrer l'AP aux activités quotidiennes
Manque de motivation	Motivation mutuelle avec un ami ou un parent Activités ludiques : jeux avec ses enfants, danse Activités dans le cadre d'un groupe
Obligations familiales	L'activité physique peut aider à mieux remplir ces obligations, l'intégrer à la vie familiale
N'aime pas le sport	Être actif c'est faire du sport
Limitations physiques	Marcher ou nager restent longtemps praticables
Trop fatigué	L'activité physique peut aider à se sentir plus en forme
Manque de moyens	La marche comme bien d'autres activités physiques est gratuite

Tableau 31.3 **Les niveaux d'activité.**

La marche : niveau d'activité évaluée d'après le nombre de pas/j		
Nombre de pas/j	**Mode de vie**	
< 3 000	Inactif	
< 5 000	Sédentaire	
5 000–75 000	Activité habituelle d'un non sédentaire	
7 500–10 000	Niveau élevé d'activité domestique ou professionnelle Activité physique légère	
> 10 000	Activité correspondant à 30 min de marche en plus des activités usuelles	
Autres activités		
Efforts légers (60 min)	**Efforts modérés (30 à 60 min)**	**Efforts vigoureux (20–30 min)**
Marche usuelle Jardinage Étirements	Marche rapide Vélo Natation Danse	Course (jogging) Natation rapide Match (tennis, basket) Aérobic

- ou du vélo (16 km/h) à hauteur de 20 minutes 6 ×/semaine.
  À titre indicatif, 1 heure de marche usuelle correspond à une dépense énergétique d'environ 200 kcal.

Motiver et expliquer

Le partage des définitions et des niveaux de preuve avec le patient est important. Il peut être opportun de rappeler que toute activité physique est bénéfique pour la santé et que l'activité physique ne se résume pas au sport – qui n'est applicable qu'à une fraction de la population.

Un **entretien motivationnel** est souvent nécessaire pour changer les comportements. L'empathie, l'utilisation de questions ouvertes et le renforcement du sentiment de liberté et d'efficacité personnelle en évitant à tout prix l'affrontement et en ne forçant pas la résistance en sont les bases. Le modèle transthéorique de changement de Prochaska décrit le parcours motivationnel des sujets.

Suivre et évaluer

Après la prescription, il convient d'évaluer régulièrement le niveau d'activité physique à l'occasion de toute consultation et d'assurer un suivi centré sur la prévention de la « rechute » de la sédentarité : des objectifs simples, des questions ouvertes, des conseils adaptés aux difficultés ressenties sont nécessaires chez la plupart des sujets avec l'obsession d'empêcher à tout prix le retour au niveau d'AP antérieur et, pire encore, à la sédentarité.

La prescription en pratique

Relais fondamental de la promotion de l'activité physique auprès de ses patients, le médecin n'est un bon prescripteur que s'il parvient à surmonter les obstacles que sont le manque de temps, le manque de connaissance et de conviction et la « surmédicalisation » d'une activité de loisir. Au-delà du savoir, il y a le savoir-faire d'une prescription qui peut comporter soit des conseils oraux répétés, soit des conseils écrits avec une véritable prescription de type « FIT » (fréquence, intensité, type d'activité) renforcés par des documents-supports et par des outils d'évaluation et de soutien (podomètre, cardio-fréquencemètre, carnet d'activité) (encadré 31.1). Dans les grands essais randomisés, l'intensification de la prescription a fait appel aux techniques de coaching.

Prescription chez le sujet sédentaire

(Figure 31.1)

Après une évaluation du niveau d'activité habituelle et l'identification rapide des obstacles à l'activité et des situations à risque, la prescription est modulée selon que le sujet est déjà actif ou inactif. Chez le premier, il s'agit d'encourager la poursuite de l'activité et d'évaluer le bénéfice supplémentaire d'une augmentation de la durée, de l'intensité, de la fréquence et de la diversification de l'activité tout en veillant à lever les obstacles – dont la maladie – qui pourraient conduire à un état sédentaire. Chez le second, il s'agit de motiver et donner des conseils simples dont le but est de lutter contre la sédentarité.

L'activité est à débuter de façon progressive en l'intégrant au mode de vie de façon à limiter le temps supplémentaire nécessaire à sa pratique. La marche à pied est le moyen le plus simple. Accessible à tous à condition d'adapter sa durée et son intensité, elle répond au cahier des charges en termes de quantité et d'intensité conseillées. Les autres activités de la vie quotidienne ne sont pas à négliger et contribuent de façon significative à l'activité d'endurance et à la lutte contre la sédentarité (tableau 31.4).

Par la suite, la consolidation de l'activité est essentielle. L'espoir de bénéfices supplémentaires pour la santé peut justifier un renforcement prudent chez un sujet devenu actif en associant aux activités d'endurance des activités diversifiées favorisant en plus la force et la souplesse (étirements, gymnastique). L'augmentation de la durée et de l'intensité rend souvent souhaitable un encadrement structuré (associatif), un bilan cardiaque préalable et une surveillance de la fréquence cardiaque.

Encadré 31.1 **Ordonnance type**

- **Type d'activité** : quatre grands types :
  - endurance ;
  - renforcement musculaire ;
  - souplesse ;
  - équilibre.
- **Fréquence** :
  - 30 min à 60 min/j d'intensité modérée (marche) 5 j/semaine ;
  - ou 20 min de course 3 ×/semaine si manque de temps. Plusieurs séquences de 10 min sont possibles.
- **Intensité** : modérée mais régulière.

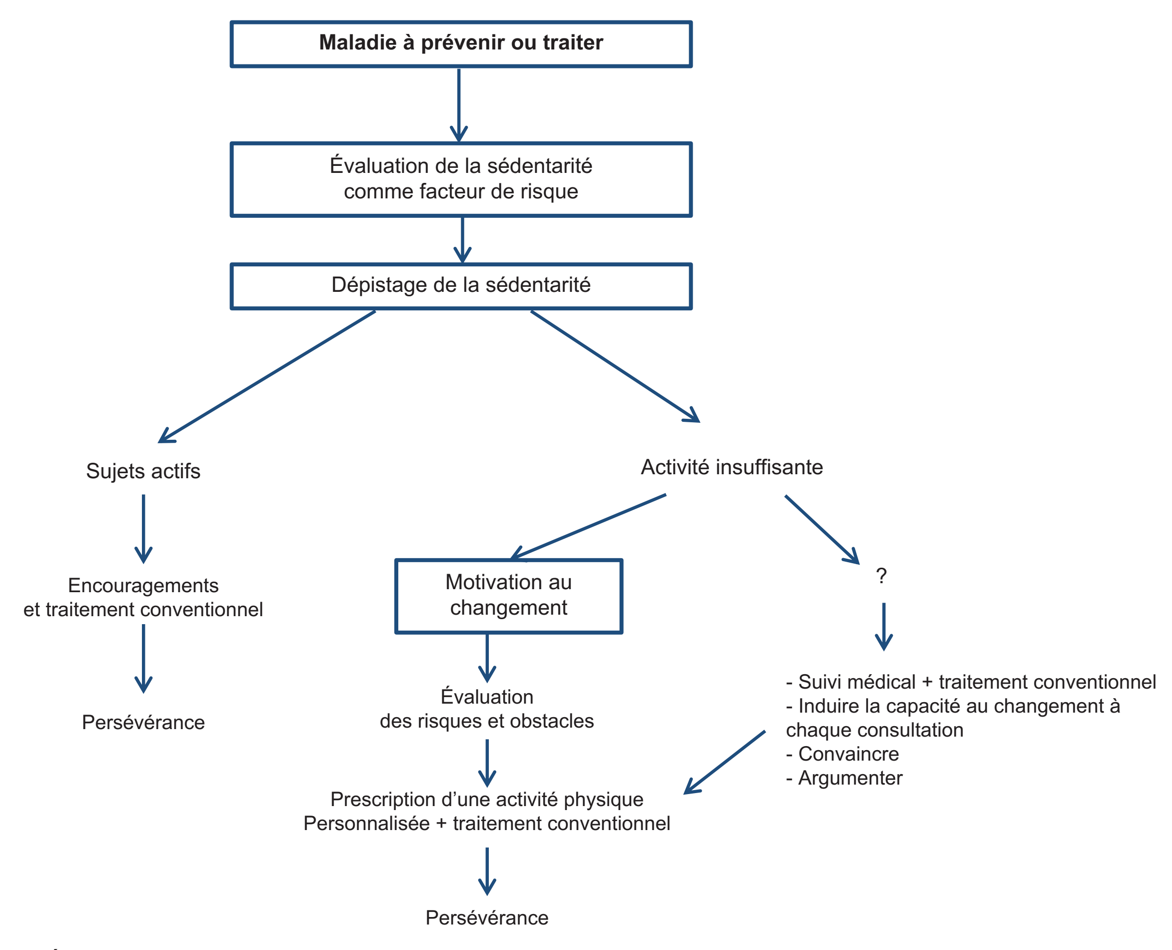


Figure 31.1 **Étapes de la prescription de l'activité physique.**

Tableau 31.4 **Comment accroître l'activité physique à partir des activités de la vie quotidienne ?**

▪ Se déplacer à pied ou à vélo dès que possible ▪ Sortir des transports en commun deux arrêts avant la destination ▪ Garer sa voiture à 10 minutes du lieu de travail ▪ Préférer les escaliers ▪ Jouer davantage avec ses enfants ▪ Marcher d'un pas plus rapide ▪ Activités ménagères manuelles renforcées ▪ Activités de jardinage ▪ Promener plus souvent et plus longtemps le chien ▪ Faire une balade de 10 minutes après chaque repas ▪ Faire un détour en faisant ses courses à pied ▪ Danser 10 minutes par jour au rythme de sa musique préférée ▪ Faire des réunions « en marche » hors salle de réunion ▪ Dimanche : vélo, natation, randonnée en famille ou avec des amis
Associer : – des exercices d'assouplissement (4 à 7 jours/semaine). Faire des étirements, des pauses étirements, rotation de la tête et des épaules – devant les écrans, interrompre la station assise prolongée ; – des exercices de renforcement musculaire (2 à 4 jours/semaine). Monter les escaliers, porter des charges, contracter les abdominaux et faire des séries de redressement assis, faire les 100 pas chez soi, bricoler.

Bibliographie

Inserm. Activité physique : contextes et effets sur la santé. Collection Expertise collective. Paris : Inserm ; 2008.

Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 2009 ; 374 : 1677–86.

Oppert JM, Simon C, Riviere D, Guezennec CY. Activité physique et santé : arguments scientifiques, pistes pratiques. Collection Les synthèses du PNNS. Paris : Ministère de la Santé et des solidarités ; 2005.

Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington : USDHH ; 2008.

Shaw K, Gennat H, O'Rourke P. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 4, CD003817.

Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 3, CD002968.

Nutrition et santé

PLAN DU CHAPITRE

De nombreux modèles alimentaires élaborés à partir d'un ensemble de règles, de choix et de pratiques d'ordre technique, social et symbolique sont ou ont été partagés par des groupes d'individus dont ils contribuent à l'identité tout au long de l'histoire et à travers le monde. Ils dépendent de la disponibilité alimentaire, de la maîtrise de la production et de la transformation alimentaire et des valeurs socioculturelles. Leur diversité témoigne de la grande malléabilité des mécanismes biologiques et physiologiques de l'homme omnivore et rappelle combien l'alimentation est un acte social soutenu par la symbolique des aliments et le plaisir de manger à partir de déterminants évolutifs dans le temps (tableau 32.1). Ces dimensions échappent largement au rationnel nutritionnel qui cherche à définir le modèle le plus favorable à la santé.

La question de fond est de savoir s'il existe un modèle alimentaire préférable à tous les autres en termes de santé et si l'évolution d'un modèle dit traditionnel en fonction des nouvelles donnes sociales, culturelles et technologiques peut s'avérer inquiétante pour la santé. L'épidémiologie apporte quelques éléments de réponse en établissant des relations intéressantes entre le style alimentaire et les indicateurs de santé. Les principales données, rarement étayées par des études d'intervention mais confortées par des méta-analyses, permettent de flécher des aliments ou des nutriments favorables ou dangereux pour la santé en général ou par rapport à certaines maladies chroniques. En France, prévaut le modèle des trois repas structurés. Ce modèle constitue un guide pour la prescription et l'éducation nutritionnelle en ce qu'il s'oppose à certaines pratiques dont l'effet délétère pour la santé est admis telles que le grignotage ou la restriction cognitive.

Tableau 32.1 **Principaux déterminants de l'évolution de la consommation alimentaire.**

▪ Économique – Relâchement progressif des contraintes de revenu et de prix, accessibilité au tourisme – Offre industrielle relayée par la publicité et la grande distribution – Mondialisation et flux migratoires : métissage alimentaire
▪ Allongement de la durée de vie : importance accrue des préoccupations de santé chez les seniors
▪ Féminisation du travail : développement de plats préparés et de services
▪ Remodelage du travail : développement de la restauration collective et autres consommations hors domicile
▪ Niveau d'éducation en hausse : nouveaux systèmes de valeur avec recherche de nouveauté et de diversité
▪ Recommandations nutritionnelles : éducation à la santé

Leçons de l'épidémiologie

Expérimentalement, la longévité est augmentée dans plusieurs espèces animales par la mise en place précoce d'une restriction énergétique sans carence. Chez l'homme, le **modèle alimentaire d'Okinawa**, archipel situé au sud du Japon qui se distingue par un nombre élevé de centenaires valides, soutient l'idée que la frugalité est l'une des clés de la longévité et de la prévention des maladies chroniques.

Le **modèle méditerranéen** mis en exergue pour ses bienfaits sur la prévention cardiométabolique paraît exemplaire (tableau 32.2). Ses valeurs fondamentales – diversité alimentaire, richesse en fruits, en légumes et en fibres, prépondérance des acides gras mono- et polyinsaturés – ont inspiré notamment le Plan national nutrition santé.

Tableau 32.2 **Caractéristiques principales du modèle alimentaire méditerranéen.**

▪ Abondance des produits d'origine végétale
▪ Produits céréaliers peu transformés
▪ Huile d'olive avec prépondérance des acides gras mono-insaturés
▪ Place limitée des produits d'origine animale
▪ Consommation de poisson significative
▪ Consommation modérée de vin
▪ Frugalité
▪ Structuration traditionnelle des repas
▪ Convivialité
▪ Activité physique notable

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Repas et équilibre alimentaire

Le repas est le marqueur d'un modèle alimentaire le plus facile à analyser. Il met en scène une combinaison d'éléments cuisinés avec des techniques dont la finalité est de les rendre plus digestibles et de les mettre en accord avec les valeurs sociales, culturelles et hédoniques partagées par un groupe.

Le repas traditionnel français composé d'une entrée, d'un plat garni, de fromage ou d'un dessert permet de consommer l'ensemble des aliments nécessaires à l'équilibre alimentaire sous des formes variées assurant la diversité alimentaire qui est l'un des fondements de l'équilibre alimentaire. Ce type de repas offre un choix alimentaire qu'il est possible d'infléchir par des recommandations simples, peu normatives afin d'éviter les repas déstructurés, une alimentation monotone de type restauration rapide et des apports énergétiques excessifs.

La fréquence de consommation est un facteur de l'équilibre alimentaire. Il n'y a pas d'arguments scientifiques pour définir un nombre idéal de repas. Le petit-déjeuner qui assure environ 20 à 30 % des apports énergétiques totaux est conseillé mais ne peut être considéré comme obligatoire chez l'adulte si une collation dans la matinée vient interrompre le jeûne nocturne avant le déjeuner. La collation de 16 h ou quatrième repas préconisé chez l'enfant n'a pas non plus de caractère obligatoire. La structure apparaît plus importante que la fréquence des repas.

Repères du Programme national nutrition santé (PNNS)

Le défi de santé publique des pays développés est de prévenir la pandémie des maladies dites de société dont l'initiation, le développement et l'expression clinique dépendent pour une bonne part de facteurs d'environnement. L'impact de l'alimentation sur le déterminisme de maladies comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et le cancer est suffisamment important pour l'intégrer dans une stratégie de prévention à l'échelle d'une population en préconisant un modèle alimentaire « santé ».

C'est dans cette optique qu'a été mis en place en France, en 2001, le Programme national nutrition santé (PNNS). Les actions mises en œuvre par le PNNS (reconduit en 2011 pour une durée de 5 ans) ont comme finalité de promouvoir les facteurs de protection alimentaire et de réduire l'exposition aux facteurs de risque de maladies chroniques (figure 32.1).

Neuf objectifs nutritionnels prioritaires assortis de dix objectifs spécifiques ont été retenus pour la période 2001–2010 (tableau 32.3). Ces objectifs ciblés et réalistes concernent la population générale et des populations particulières. Pour atteindre ces objectifs, des repères de consommation fournissant des informations quantitatives et qualitatives ont été élaborés et diffusés largement par l'intermédiaire de guides et par les médias. Les plus caractéristiques sont :

- au moins cinq fruits et légumes frais par jour, en conserve ou surgelés, crus ou cuits, nature ou préparés ;
- trois produits laitiers par jour ;
- favoriser la consommation de produits céréaliers complets ou le pain bis ;
- privilégier les matières grasses d'origine végétale (huile, colza…) ;
- au moins l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour.

Les principes énoncés par le PNNS en s'appuyant sur des bases scientifiques fortes ne visent pas à imposer une alimentation normalisée et contraignante en interdisant des aliments mais à fournir des informations à même d'améliorer le comportement alimentaire et le mode de vie quotidien sans culpabilisation.

Leur application devrait avoir un impact positif à long terme sur la morbidité et la mortalité. Ces guides ont été réellement conçus dans le but de proposer, en s'appuyant sur des bases scientifiques fortes, des conseils adaptés aux objectifs du PNNS en déclinant les repères de consommation de façon pratique et adaptée à divers comportements de consommation et à différents modes de vie.

Autres modèles ou styles alimentaires

En cette période de grande disponibilité alimentaire, de quête d'identité et d'information nutritionnelle foisonnante, un nombre croissant de consommateurs adopte des styles alimentaires particuliers dont le fondement scientifique n'est pas établi.

Micronutrition

Ce modèle alimentaire, proche d'un régime a pour objectif de limiter les méfaits du vieillissement et de prévenir les maladies chroniques. La micronutrition met en avant les méfaits des déficits en micronutriments et des excès d'apports en graisses saturées et en radicaux libres. Elle préconise, sur la base d'une alimentation équilibrée, une supplémentation en micronutriments.

Modèles alimentaires avec exclusion

L'exclusion d'aliments d'origine animale ne comportant guère de risque nutritionnel a été préconisée pour des raisons religieuses. Certaines communautés pratiquent l'exclusion de certains ou de tous les aliments d'origine animale et s'imposent un régime végétarien (exclusion de la viande et du poisson) ou même végétalien (exclusion en plus des laitages et des œufs). En pratique, il convient de distinguer le végétarisme – qui ne semble pas avoir d'inconvénients nutritionnels pour peu qu'il soit appliqué en respectant des règles alimentaires de diversité – et le végétalisme dont les dangers nutritionnels sont établis. Le végétalisme expose à des déficits potentiellement sévères en vitamine B12, en iode, en taurine, en acides gras oméga 3 et en calcium qui peuvent être lourds de conséquence, notamment chez le jeune enfant où ont été décrits des troubles de la croissance et des anémies mégaloblastiques.

Végétarisme

La pratique d'un régime végétarien conforme aux principes de base d'un régime équilibré comportant la consommation des trois principales familles végétales (céréales, légumineuses et oléagineuses) et la consommation de laitages



Figure 32.1 **Consommations des différentes classes alimentaires recommandées par le PNNS.**

pourrait même avoir des effets bénéfiques pour la santé, d'autant que les pratiquants de ce régime adoptent habituellement un style de vie plutôt favorable. La problématique de fond est liée à la complémentarité des différentes protéines d'origine végétale dont la valeur biologique est inférieure aux protéines d'origine animale du fait de l'existence d'un acide aminé essentiel limitant.

Les risques nutritionnels sont liés à une mauvaise pratique.

Végétarisme et adolescents

Le végétarisme séduit particulièrement les adolescents dont on connaît la fragilité vis-à-vis de l'alimentation qui est

Tableau 32.3 **Objectifs initiaux du PNNS.**

Les neufs objectifs prioritaires
1. Augmenter la consommation de fruits et de légumes afin de réduire le nombre de petits consommateurs de fruits et de légumes d'au moins 25 % 2. Augmenter la consommation de calcium afin de réduire de 25 % la population des sujets ayant des apports calciques en dessous des apports nutritionnels conseillés 3. Réduire les apports lipidiques totaux à moins de 35 % des apports énergétiques journaliers, avec une réduction d'un quart de la consommation des acides gras saturés 4. Augmenter la consommation de glucides afin qu'ils contribuent à plus de 50 % des apports énergétiques journaliers, en favorisant la consommation des aliments sources d'amidon, en réduisant de 25 % la consommation actuelle de sucres simples ajoutés, et en augmentant de 50 % la consommation de fibres 5. Diminuer la consommation annuelle d'alcool par habitant de 20 % 6. Réduire de 5 % la cholestérolémie moyenne (LDL-cholestérol) 7. Réduire de 2–3 mm de mercure la moyenne de la pression artérielle systolique 8. Réduire de 20 % la prévalence du surpoids et de l'obésité (IMC > 25 kg/m^2) chez les adultes 9. Augmenter l'activité physique quotidienne par une amélioration de 25 % du pourcentage des personnes faisant l'équivalent d'au moins une demi-heure d'activité physique d'intensité modérée, au moins cinq fois par semaine
Les dix objectifs spécifiques
1. Réduire la consommation moyenne de chlorure de sodium (sel) à moins de 8 g/personne et par jour 2. Diminuer la prévalence d'anémie ferriprive chez les femmes en âge de procréer à moins de 3 % 3. Améliorer le statut en folates des femmes en âge de procréer 4. Promouvoir l'allaitement maternel 5. Améliorer le statut en calcium et en vitamine D des enfants et des adolescents 6. Prévenir, dépister, limiter la dénutrition des personnes âgées et améliorer leur statut en calcium et en vitamine D 7. Réduire la fréquence de la déficience en iode 8. Améliorer l'alimentation des personnes défavorisées en réduisant les déficiences vitaminiques et minérales 9. Protéger les sujets suivant des régimes restrictifs contre les déficiences vitaminiques et minérales 10. Prendre en compte les problèmes d'allergies alimentaires
Ces principes énoncés par le PNNS ne visent pas à imposer une alimentation normalisée et contraignante en interdisant des aliments mais à fournir des informations à même d'améliorer le comportement alimentaire et le mode de vie quotidien sans culpabilisation

l'objet d'un questionnement en lien avec la problématique de l'autonomisation. Les expériences nutritionnelles font partie d'un processus d'individualisation par rapport au modèle familial et sont une occasion de transgression. Le choix du végétarisme par les adolescents est souvent assorti d'une volonté de restriction avec le souci de maîtriser le poids avec, accessoirement, des préoccupations éthiques et religieuses. Les conséquences nutritionnelles au long cours sont difficiles à évaluer. Les différences ne portent pas sur les apports énergétiques ou sur les apports en micronutriments qui sont comparables chez les végétariens et les omnivores mais plutôt sur l'apport en protéines qui est moindre et l'apport en fibres qui est plus important. La vigilance médicale et de l'entourage est souhaitable même si le choix de l'alimentation végétarienne n'a pas d'effets néfastes documentés sur la croissance et la santé. L'objectif est de s'assurer que l'exclusion ne porte que sur la viande et le poisson et de prévenir toute dérive vers le végétalisme.

Autres modèles alimentaires d'exclusion

On distingue diverses variantes du régime végétarien selon l'assemblage des aliments : lacto-végétarisme excluant les œufs, végétalisme excluant tout produit ou sous-produit d'origine animale. Ces pratiques peuvent être assorties de particularismes : le crudivorisme considère que les aliments consommés dans le cadre d'un régime lacto-ovo-végétarien doivent l'être dans l'état où la nature les fournit, l'hygiénisme considère que l'association des aliments et leur ordre d'ingestion ont une grande importance sur la digestion et l'absorption. L'alimentation macrobiotique s'intègre dans un art de vivre et un système philosophique. Les aliments sont classés en fonction des principes antagonistes du yin et du yang.

L'ensemble de ces variations autour d'un thème donné – s'alimenter – n'a aucun fondement scientifique, l'homme étant à l'évidence omnivore.

Conclusion

Aucun modèle alimentaire n'a de rationnel scientifique suffisamment fort pour s'imposer à tous les autres. Porteur de valeurs socioculturelles et hédoniques mais aussi identitaires car ancré dans une tradition aux déterminants multiples, un modèle alimentaire peut néanmoins être partiellement remodelé à la faveur des acquis en matière de prévention des maladies chroniques en prenant pour repère les objectifs du PNNS. En effet, il est avéré qu'il existe des facteurs alimentaires néfastes et protecteurs dont la bonne connaissance devrait aider à infléchir les pratiques vers un équilibre alimentaire adapté aux particularismes, fussent-ils français…

Bibliographie

Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian diets. Proc Nutr Soc 2006 ; 65 : 35–41.
Poulain JP. Manger aujourd'hui. Attitudes, normes et pratiques. Toulouse : Privat ; 2002.
Simopoulos AP. The Mediterranean diets : what is so special about the diet of Greece ? The scientific evidence. J Nutr 2001 ; 131 : 3065–73.

Chapitre 33

Prescription d'un régime

PLAN DU CHAPITRE

Prescrire un régime est un acte thérapeutique à part entière, lent, difficile, qui nécessite de bonnes connaissances nutritionnelles. Dans bien des situations, il s'agit de rétablir une alimentation « normale ».

S'agissant habituellement d'une prescription faite pour une longue durée, tout régime doit être faisable en respectant les qualités gustatives tout en satisfaisant les objectifs nutritionnels. Tout régime doit être argumenté et s'appuyer sur un diagnostic nutritionnel pour être adapté à la fois au patient et à sa pathologie. Une prescription précise a pour prérequis la connaissance des tables alimentaires, ce qui est plutôt du ressort du diététicien. En pratique, le médecin peut s'affranchir de cette contrainte pour prescrire un régime pertinent en appliquant quelques règles simples.

La prescription d'un régime comporte trois étapes :

- une évaluation du profil alimentaire : enquête alimentaire, identification des troubles du comportement alimentaire et des obstacles à la mise en œuvre d'un régime après une éducation nutritionnelle ;
- une prescription écrite et commentée ;
- un accompagnement et un soutien au long cours.

Évaluer le profil alimentaire : le diagnostic nutritionnel

Les apports énergétiques peuvent être estimés par différentes méthodes d'**enquête alimentaire** qui sont toutes entachées d'erreur. La sous-déclaration est fréquente chez les sujets en surpoids. La surestimation des apports est habituelle chez les sujets dénutris. Les omissions volontaires ou non sont fréquentes. Les indications obtenues fournissent néanmoins un support de prescription intéressant en pratique.

On distingue deux grands types d'enquête alimentaire :

- les enquêtes rétrospectives par interrogatoire :
  - **rappel diététique** : il consiste à questionner le sujet sur sa consommation alimentaire la veille ou les jours précédant l'interrogatoire. Le **rappel de 24 heures**, portant sur la nature et la quantité des aliments et boissons consommés la veille, est le plus utilisé en raison de sa simplicité et sa rapidité. Il fournit un portrait type de la journée alimentaire, permet de dépister les erreurs alimentaires les plus grossières (omission du petit-déjeuner, grignotage, diversification insuffisante, consommation alcoolique, etc.). Les données ne peuvent être pas extrapolées aux autres jours ou semaines mais, comme l'alimentation d'un sujet est souvent répétitive, elles constituent néanmoins un support pour une prescription personnalisée,
  - **fréquence de consommation** : le principe consiste à recueillir la fréquence de consommation des aliments figurant sur une liste préétablie. Le questionnaire portant sur plusieurs semaines a pour but de reconstituer l'histoire alimentaire. Plus fiable que le rappel de 24 heures, cette méthode est longue, plus technique et entachée d'omissions puisqu'elle fait appel à la mémoire sur une longue période. L'estimation des quantités ingérées est facilitée par l'utilisation d'un atlas alimentaire photographique ;
- les enquêtes prospectives avec enregistrement des consommations : le sujet note les aliments et les boissons consommés pendant 7 jours consécutifs (semainier) ou pendant 3 jours (2 jours de semaine et un dimanche) ce qui est plus facilement réalisable. Les erreurs portent sur l'omission assez systématique des matières grasses d'assaisonnement et sur le fait que les sujets ont tendance à modifier leur alimentation spontanée pendant la durée de l'enquête (moindre consommation, correction des erreurs usuelles, pas de grignotage…). L'exploitation quantitative des données nécessite une saisie assez fastidieuse et une exploitation informatique.

En pratique : l'utilisation du rappel de 24 heures ou du « semainier » de 3 jours permet au patient de prendre conscience de ce qu'il consomme et au prescripteur de connaître le type d'aliments et de boissons consommés, les quantités approximatives ainsi que le nombre de repas et collations.

Éléments complémentaires nécessaires à la prescription :

- **évaluation des dépenses énergétiques** : en l'absence de mesure du métabolisme de repos, il est possible d'estimer l'activité physique domestique, professionnelle et de loisir

et le degré de sédentarité. Chez un sujet ayant une activité moyenne (marche quotidienne au moins 1/2 heure par jour, activité sportive de loisir occasionnelle), la dépense énergétique supplémentaire est en général égale à la moitié de la dépense basale;
- **préciser les circonstances des prises alimentaires** : domicile, restauration, cantine, sur le pouce;
- **estimer la capacité de changement et la motivation** pour adapter le niveau de prescription et mettre en œuvre un entretien motivationnel;
- **dépister les troubles du comportement alimentaire** (TCA) : évaluer la place de la prise alimentaire face à un événement désagréable (émotivité alimentaire); recherche de troubles plus caractérisés :
  - grignotage : prises interprandiales,
  - compulsion : consommation impulsive d'un aliment,
  - boulimie : accès alimentaires irrépressibles avec avidité, sans sélection et en grande quantité.

Stratégie générale de mise en place des mesures diététiques

- Attitude empathique.
- Conseils nutritionnels simples, personnalisés, adaptés à la motivation et à la pathologie.
- Objectifs progressifs :
  - respecter autant que possible les principes de base de l'alimentation : diversification, consommation quotidienne de chacune des classes alimentaires (tableau 33.1), application des repères de consommation du PNNS (Programme national nutrition santé) (tableau 33.2) avec structuration des repas (figure 33.1);
  - manger lentement et dans le calme;
  - respect des goûts et des non-goûts;
  - gastronomiser (saveurs, arômes, condiments) pour atténuer les contraintes du régime;
  - n'exclure un aliment qu'en cas de nécessité. *A priori*, il n'y a pas de mauvais aliment, il n'y a qu'un mauvais usage des aliments.

Tableau 33.1 **Grandes classes alimentaires.**

Produits laitiers	Protéines + calcium – 3 portions/j
Viande, poisson, œufs	Protéines
Féculents, céréales	Glucides complexes, index glycémique variable selon la présence de fibres, la texture et le degré de cuisson
Légumes verts et fruits	Fibres, vitamines, oligoéléments, faible densité énergétique et forte densité nutritionnelle – 5 portions/j
Sucre, boissons sucrées	Glucides simples, index glycémique élevé
Matières grasses d'addition	Lipides, préférer les huiles (olive, colza)
Boissons	Eau à volonté

Accompagnement et soutien

L'application d'un régime est difficile et frustrante. La mauvaise observance est la règle. Chaque consultation permet d'évaluer les difficultés, d'ajuster les objectifs et les moyens, de conforter la motivation et d'évaluer les bénéfices.

Adapter les mesures diététiques pour consolider les bénéfices à long terme (maintien de la perte de poids, etc.), limiter la prise de certains aliments ne signifie pas interdire (sauf régime sans gluten ou allergie alimentaire). Prendre en compte la dimension hédonique de l'alimentation.

Éducation nutritionnelle

L'éducation nutritionnelle est un volet important de l'éducation thérapeutique. Elle est à la base de l'évolution des comportements et des choix alimentaires et donc de la réussite d'une prescription diététique. L'enjeu est d'importance mais la réalisation difficile dans la mesure où l'éducation nutritionnelle n'est pas que cognitive, qu'elle est en décalage par rapport aux traditions et aux valeurs sociétales et qu'elle touche aux fondements de la personne. Les injonctions médicales et la bonne connaissance des aliments ne suffisent pas pour que le sujet adhère dans les faits à un projet à long terme. Idéalement, l'éducation doit tenir compte des conceptions nutritionnelles des patients afin de les faire

Tableau 33.2 **Consommation alimentaire souhaitable selon le Programme national nutrition santé (PNNS).**

Fruits et légumes	5 ×/j	À chaque repas, crus ou cuits, collation éventuelle
Lait et produits laitiers	3 ×/j	Préférer les fromages les moins gras et les moins salés
Céréales, féculents, légumes secs	Chaque repas	Préférer le pain et les céréales complets
Viandes, poissons, œufs	1 à 2 ×/j	Poisson au moins 2 ×/semaine, éviter les viandes grasses
Matières grasses	À limiter	Privilégier les matières grasses végétales, limiter les matières grasses d'origine animale
Produits sucrés	À limiter	Attention aux aliments gras et sucrés et aux boissons sucrées
Boissons	Eau +++	Attention aux boissons alcoolisées – femmes : 2 verres/j – hommes : 3 verres/j
Activité physique	Tous les jours	1/2 h marche rapide et bouger ++ (escaliers, vélo…)

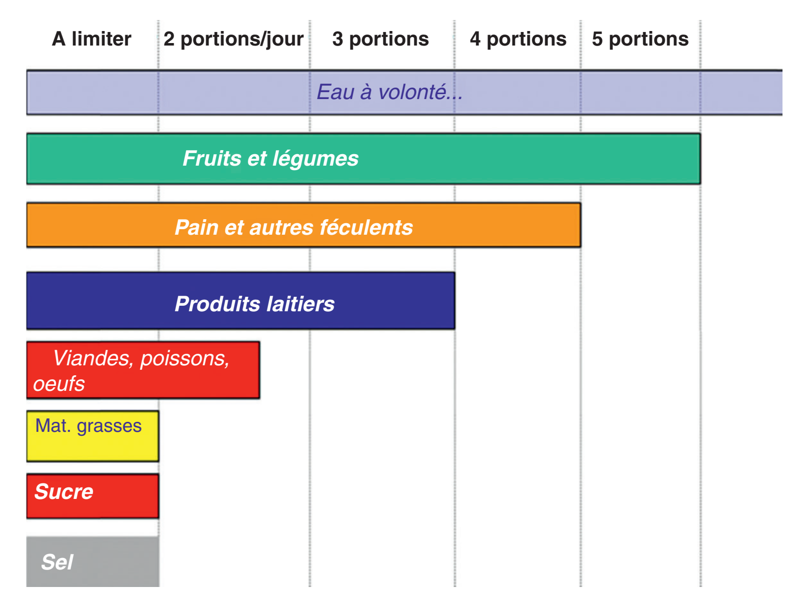


Figure 33.1 Arithmétique de l'alimentation. Nombre de portions souhaitables chaque jour pour les principaux postes alimentaires.

évoluer après les avoir mises à jour. L'obtention d'une modification des comportements suppose qu'un diagnostic des résistances au changement ait été réalisé. Alors seulement il est possible d'intervenir sur la dimension cognitive. Le processus de motivation est plus important que l'enseignement factuel. Il se déroule après avoir respecté les étapes du changement selon le modèle transthéorique de Proschaska qui décrit le parcours motivationnel des sujets passant du stade précontemplatif (le sujet ne respecte aucune consigne diététique), de contemplation (il envisage de le faire), de préparation (modification ébauchée des habitudes alimentaires mais encore insuffisante), d'action (la modification des habitudes alimentaires est suffisante et conforme aux objectifs depuis au moins 6 mois) au stade de consolidation (l'application des conseils alimentaires se poursuit dans la durée). Ces étapes sont à respecter pour obtenir un changement durable du comportement. Les connaissances techniques (calories, nutriments) sont accessoires. Plus importantes sont les notions pratiques concernant l'équilibre alimentaire, la structuration des repas, la taille des portions et la densité énergétique, la diversité alimentaire reposant sur la connaissance des classes alimentaires et les procédés culinaires. Toute demande de changement doit être expliquée et justifiée en se projetant dans le long terme par rapport aux bénéfices pour la santé et la qualité de vie. La répétition des entretiens de type motivationnel, des informations, du recueil des obstacles rencontrés, de l'évaluation de l'adhésion de façon cohérente et progressive, certes chronophage, est une des clés du succès.

L'entretien motivationnel

C'est un outil à utiliser pour aider le patient à identifier ses ambiguïtés et l'aider à les résoudre. La technique de l'intervention brève utilisée avant l'adhésion du patient au régime mais aussi durant le suivi soutient la motivation.

Prescriptions diététiques spécifiques

Régime hyposodé

Le régime hyposodé mais non « sans sel » est le régime qui a la plus large indication. En effet, la réduction de la consommation de sel (NaCl) par la population générale est un objectif de santé publique qui permettrait d'obtenir une diminution de la morbimortalité cardiovasculaire. Les apports sodés moyens estimés sont en France de 7 g/j chez les femmes et de près de 10 g/j chez les hommes pour des apports souhaitables, hommes et femmes confondus, de 6 g/j et des besoins de 2 à 3 g/j.

Idéalement, la prescription d'un régime hyposodé devrait être adaptée à la consommation réelle de sel. L'évaluation par une enquête alimentaire est complexe et imprécise. La mesure de la **natriurèse** sur les urines de 24 heures fournit des indications beaucoup plus précises mais bute sur les difficultés du recueil urinaire. Une prescription éclairée peut cependant être faite en évaluant le niveau de consommation des aliments les plus riches en sel. En pratique, les patients consommant beaucoup de pain, de produits manufacturés, de charcuterie, de salaisons et d'aliments fumés divers (y compris le poisson) et de fromage ou mangeant régulièrement au restaurant ont de fortes chances d'être de gros consommateurs de sel. Certaines eaux sont également riches en sel (Vichy®, Vals®, Badoit®) (tableau 33.3).

Indications

Les indications du régime modérément hyposodé sont nombreuses (HTA, syndrome métabolique), alors que celles d'un régime hyposodé strict sont des plus limitées à l'ère des diurétiques (insuffisances cardiaque ou hépatocellulaire en décompensation œdémateuse, insuffisance rénale sévère, dialyse chronique).

- Dans l'HTA, l'objectif est de ne pas dépasser 6 g de sel par jour soit une réduction de la consommation de sel de 40 % chez les hommes, ce qui est facilement obtenu en limitant la consommation des aliments « gros pourvoyeurs » et en supprimant la salière à table.

Tableau 33.3 **Équivalence en sel de quelques aliments (quantité pour 1 g).**

- 60 g de pain
- 8 biscottes
- 50 g de fromage
- 50 g de jambon
- 6 cL eau de Vichy®

- Dans l'insuffisance cardiaque décompensée où les apports recommandés sont de l'ordre de 2 g/j, c'est un régime hyposodé strict qui convient. Les mesures précédentes sont renforcées par des interdits portant sur la charcuterie, les fromages à pâte, les sauces du commerce, les plats cuisinés, les pizzas, la pâtisserie et les viennoiseries. Le pain ou les biscottes doivent être « sans sel » et les légumes en conserve rincés à grande eau. Les aliments ne doivent pas être salés à la cuisson. En revanche, l'usage des condiments usuels à l'exception de la moutarde doit être encouragé pour préserver une alimentation appétente. Le recours aux sels dits de « régime » est possible en l'absence de risque d'hyperkaliémie : sel Bouillet®, Diasal®, Asodil®, Xal®…
- Le régime désodé strict ou régime de Kempner n'a plus guère d'indications que dans les œdèmes réfractaires. À base de riz, de sucre, et d'aliments « naturels » comme les fruits et de légumes frais il est anorexiant et hypoprotidique (compensation possible par la consommation de lait sans sel) et expose à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Principes des autres régimes utiles dans les maladies les plus fréquentes

- **Obésité** :
  - réduire les apports énergétiques en limitant les aliments à densité nutritionnelle élevée (glucidolipidique) (tableau 33.4) ;
  - augmenter la part des aliments à densité énergétique faible (fruits et légumes) et riches en protéines ;
  - lutter contre les TCA (prise alimentaire interprandiale) ;
  - majorer la dépense énergétique par l'activité physique.
- **Diabète de type 2** :
  - gérer le surpoids ou l'obésité (mêmes principes) pour diminuer l'insulino-résistance ;
  - atténuer l'hyperglycémie postprandiale en limitant les aliments à index glycémique élevé et en augmentant la charge alimentaire en fibres ;
  - assurer un apport glucidique suffisant et constant pour éviter l'hypoglycémie.
- **Dyslipidémie** :
  - *hypercholestérolémie* :
    - réduire le cholestérol alimentaire et les graisses saturées (crème, charcuterie, viandes grasses),
    - réduire la densité énergétique de la ration,
    - favoriser les fruits et légumes et le poisson ;
  - *hypertriglycéridémie* :
    - diminuer les aliments à index glycémique élevé,
    - arrêter l'alcool,
    - privilégier les graisses mono-insaturées et les acides gras riches en oméga 3 ;
  - *régime de protection vasculaire* :
    - réduire le cholestérol alimentaire, les graisses saturées,
    - majorer les graisses mono-insaturées et les fruits et légumes (effet antioxydant) ;
  - *insuffisance rénale chronique avancée* :
    - limiter les apports sodés (4 à 5 g/j),
    - limiter les apports protidiques (0,8 g/kg) tant qu'il n'existe pas d'hypoalbuminémie,
    - réduire l'apport potassique en limitant les fruits secs, les agrumes, le chocolat,
    - réduire les aliments riches en phosphore : viande,
    - éviter la dénutrition protéino-énergétique.
- **Goutte** :
  - limiter les boissons alcoolisées et écarter les aliments riches en acide urique ou purinogènes : abats, gibier, anchois, asperges ;
  - assurer une diurèse élevée.

Tableau 33.4 **Quelques équivalences calorico-glucidiques, calorico-protidiques, calorico-lipidique et boissons caloriques.**

Caloricoglucidique			
1 protéine	**Aliments**	**Glucides**	**kcal**
Féculents ou céréales	1/2 baguette, 1 petit pain, riz, pâtes, pommes de terre, légumes secs	25 g	120
Produits laitiers	Lait 200 mL, 2 yaourts	10 g	120
Fruits ou légumes	200 g légumes, 1 fruit	12	50
Caloricoprotidique			
1 portion	**Aliments**	**Protides**	**kcal**
Viande ou équivalent	125 g viande 150 g poisson 2 œufs 2 tranches jambon maigre	25 g	180
Produits laitiers	Lait, yaourt 3 c. à soupe fromage blanc 30 g fromage	7 g	120
Pain ou équivalents	1/2 baguette 4 biscottes 30 g corn-flakes	5 g	120
Caloricolipidique			
1 portion	**Aliments**	**Lipides**	**kcal**
Matières grasses	10 g beurre 1 c. soupe d'huile 1 c. soupe de sauce	10 g	90
Boissons caloriques			
		Alcool	**kcal**
Une unité (1 verre adapté au contenant)	Vin, bière, apéritif	10 g	70
	Jus de fruits	0	70

- **Troubles fonctionnels digestifs** :
  - alimentation régulière, équilibrée ;
  - identifier par l'enquête les facteurs alimentaires susceptibles de favoriser les troubles ;
  - éviter les exclusions abusives ;
  - si intolérance au lactose : exclure le lait, mais non les yaourts ou le fromage ;
  - flatulences, ballonnement, aérophagie : éviter pain de mie, légumes secs, boissons gazeuses ;
  - constipation : supplémentation en fibres (légumes verts, céréales complètes).
- **Maladie cœliaque** (le régime est le seul traitement) :
  - exclusion totale des aliments contenant du gluten (céréales : blé, seigle, orge, avoine encore que l'innocuité de cette céréale est admise par beaucoup) ;
  - utiliser des farines de maïs et de sarrazin ;
  - de nombreux aliments manufacturés contiennent du gluten d'où la nécessité de l'aide d'une diététicienne et de la prise en compte de l'étiquetage.
- **Allergie alimentaire** : éviction des aliments responsables après enquête. Le top 4 :
  - chez l'enfant : arachide, œuf, protéines de lait de vache, poisson…
  - chez l'adulte : fruits, kiwi, céleri, fenouil…
  - faire la différence entre :
    – intolérance (lait de vache, lactose…),
    – fausse allergie liée à la prise d'aliments riches en histamine (fromages, choucroute), en tyramine (chocolat) ou histamino-libérateurs (fraises, crustacés).

Prescription d'un régime modérément hypocalorique : importance de la main

La main peut servir de support pédagogique pour limiter la portion des aliments dans le cadre d'un régime modérément hypocalorique en offrant des repères simples et disponibles en toutes occasions. En regardant sa main, le patient peut estimer la taille d'une portion dans le cadre d'un repas idéalement composé selon les indications des doigts d'une main (figures 33.2 et 33.3). L'application de ce type de conseil facile à utiliser et à mémoriser permet de respecter la diversité alimentaire tout en limitant les apports énergétiques d'un repas complet (entrée, plat de résistance avec féculents ou céréales et viande, légumes verts, fromage et dessert) à environ 650 kcal chez la femme et 700 kcal chez l'homme. La métaphore de la main évite le recours à la balance, facilite l'équilibre alimentaire et s'avère particulièrement utile pour les repas pris au restaurant.

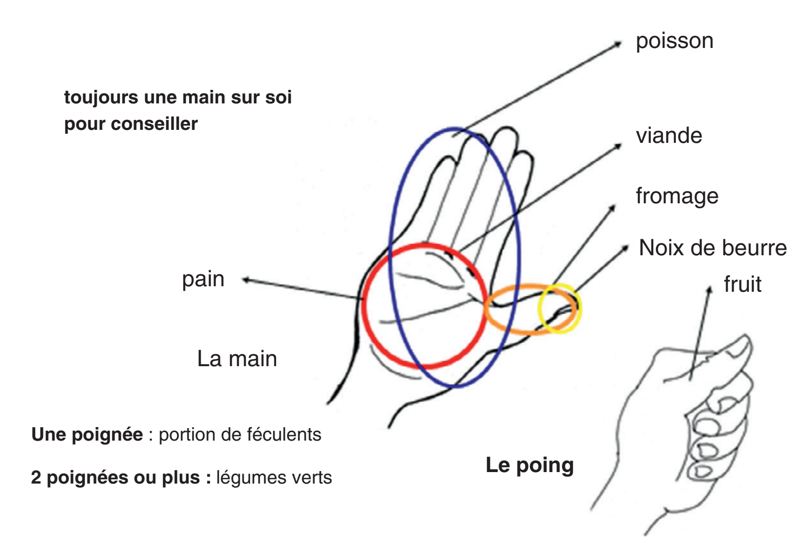


Figure 33.2 La taille des portions à partir des repères d'une main.

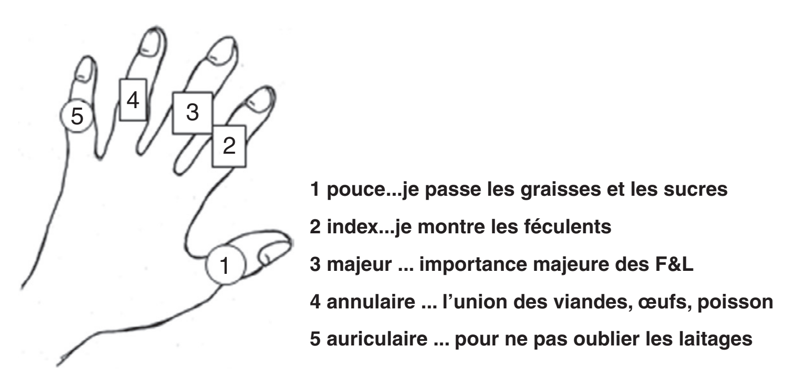


Figure 33.3 Rappel des priorités alimentaires à partir des doigts d'une main.

Dénutrition

PLAN DU CHAPITRE

La dénutrition est la conséquence d'un déficit en macro- et/ou en micronutriments. Elle se traduit par une perte de poids portant principalement sur la masse maigre (musculaire). Cet état est un élément important d'aggravation du pronostic des maladies et un élément de fragilité chez les sujets indemnes de maladie. La dénutrition doit être distinguée de la maigreur constitutionnelle. L'amaigrissement se distingue de la dénutrition par son caractère non délétère.

On distingue classiquement la dénutrition protéino-énergétique qui conduit au marasme et la dénutrition protéique qui est à l'origine du kwashiorkor. Dans la première, la perte de poids se fait davantage aux dépens de la masse grasse que de la masse maigre qui reste relativement préservée. Dans la seconde, la perte de la masse maigre est prépondérante et l'adaptation métabolique à la dénutrition est mal adaptée, ce qui détermine une diminution rapide de la concentration des protéines sériques. En pratique, la dénutrition est souvent mixte.

La **cachexie** traduit une maigreur importante et globale avec une altération de l'état général et une anorexie survenant volontiers au décours d'une affection chronique évoluée.

La **sarcopénie** traduit la perte de la masse et de la force musculaires. Elle est principalement observée chez les personnes âgées, favorisée par les maladies chroniques, l'inflammation chronique et la sédentarité.

Épidémiologie

Au seuil d'un IMC fixé à 18,5 kg/m^2, la prévalence de la maigreur, qui n'est pas synonyme de dénutrition, est de moins de 3 % dans la population générale. Cette prévalence augmente considérablement chez les patients hospitalisés (entre 15 et 50 %) puisque la dénutrition complique de nombreuses maladies et que l'hospitalisation, en tant que telle, est un facteur de réduction des apports alimentaires. Les personnes âgées sont particulièrement concernées par la dénutrition : 4 % des personnes âgées vivant à domicile et 15 à 30 % des personnes âgées vivant en institution.

La dénutrition est un facteur pronostique péjoratif associé à un allongement de la durée d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité. L'enquête européenne *Nutrition Day* situe à 46 % l'augmentation du risque de décès à 30 jours chez les patients hospitalisés lorsque l'IMC est inférieur à 18,5 %.

Mécanismes

La dénutrition est nécessairement la conséquence d'une inadéquation entre les apports et les besoins nutritionnels. Les mécanismes en cause peuvent être associés :

- carences d'apport : elles sont liées à une disponibilité alimentaire insuffisante, à une restriction alimentaire volontaire avec diminution de l'appétit et anorexie primitive comme dans l'anorexie mentale ou secondaire à une maladie somatique ;
- la maldigestion et la malabsorption sont à l'origine d'une carence d'apport de fait même si l'appétit est conservé ;
- l'augmentation des besoins dans des situations d'agression aiguë (maladies aiguës, infections sévères, intervention chirurgicale, traumatisme) ou chronique (insuffisance d'organe, cancers) avec un état catabolique marqué ou un hypermétabolisme, plus rarement, une activité physique excessive.

La combinaison d'une carence d'apport et d'une augmentation des besoins est fréquente dans les affections aiguës ou chroniques qui associent une anorexie et un catabolisme majoré en raison de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Les affections et situations génératrices de dénutrition sont nombreuses (tableau 34.1).

Diagnostic

Le diagnostic de dénutrition, évident à un stade avancé, repose sur la réalisation d'un bilan nutritionnel clinique et biologique dans une optique de dépistage et d'identification précoce.

Tableau 34.1 **Principales situations et maladies génératrices de dénutrition avec leurs mécanismes.**

Mécanismes	Causes
Carence d'apport	Apports limités : – jeûne chronique ou restriction sévère : indisponibilité alimentaire, précarité, nausées et vomissements chroniques, pathologie bucco-faciale, inconscience – restriction volontaire par anorexie mentale ou psychogène
	Anorexie : – syndromes psychiatriques (dépression, mélancolie, démence) – iatrogène (metformine, digitaliques, chimiothérapies) – maladies inflammatoires aiguës ou chroniques
	Troubles de la déglutition
	Obstacles à l'ingestion des aliments : – tumeur ou infection des voies aérodigestives supérieures ou de l'œsophage – œsophagite ; diverticule de Zencker
Augmentation des besoins	Catabolisme augmenté : – hyperthyroïdie – toute situation d'agression (chronique ou aiguë) – activité physique excessive
Augmentation des pertes	Malabsorption : maladie cœliaque Maldigestion : insuffisance pancréatique Cutanées : escarres, brûlures étendues Métaboliques : diabète décompensé

Paramètres anthropométriques

Perte de poids

La mesure du poids est indispensable. Il est tout aussi important de recueillir le poids un mois et six mois auparavant ou avant la maladie ou de tenter de connaître le poids de forme avant la maladie pour estimer la perte de poids. Une perte de poids de 2 % en 1 semaine ou de 5 % en un mois a la même valeur d'alerte nutritionnelle qu'une perte de poids de 10 % en 6 mois.

Indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet

L'IMC (ou *body mass index* [BMI]) est calculé en connaissant la taille mesurée (ou par défaut estimée ou déclarative) par la formule :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / \text{carré de la taille (m)}.$$

L'IMC qui sert à définir les états de maigreur est assez bien corrélé à la masse grasse (tableau 34.2). En cas d'impossibilité d'utiliser une toise verticale chez les patients grabataires, il a été proposé d'utiliser une toise portable pédiatrique pour mesurer la distance talon-genou (TG) qui peut être transformée en taille corporelle grâce aux équations de Chumlea :

- chez la femme : taille (cm) = 84,88 – 0,24 × âge (années) + 1,83 × TG (cm) ;
- chez l'homme : taille (cm) = 64,19 – 0,04 × âge (années) + 2,03 × TG (cm).

Autres paramètres anthropométriques

Divers paramètres anthropométriques contribuent à évaluer le statut nutritionnel : les plis cutanés, les circonférences musculaires et les compartiments corporels (encadré 34.1).

Les **plis cutanés** sont des marqueurs nutritionnels validés qui ont le défaut d'être particulièrement « examinateur-dépendant » et qui ont tendance à être abandonnés. Ils sont mesurés à l'aide d'un compas dédié gradué en divers

Tableau 34.2 **État nutritionnel en fonction de l'index de masse corporelle d'après l'OMS.**

IMC	État nutritionnel
< 10,0	Dénutrition grade V
10,0 à 12,9	Dénutrition grade IV
13,0 à 15,9	Dénutrition grade III
16,0 à 16,9	Dénutrition grade II
17,0 à 18,4	Dénutrition grade I
18,5 à 24,9	Normal

Encadré 34.1 **Mesure des compartiments corporels**

On distingue globalement la masse maigre correspondant par approximation à la masse musculaire, la masse grasse et les compartiments hydriques. Il est important de préserver la masse maigre en toutes circonstances : vieillissement, dénutrition modérée, amaigrissement volontaire. L'évaluation des compartiments corporels est un des éléments du diagnostic nutritionnel dont les mesures anthropométriques rendent assez mal compte. Diverses techniques de mesure ne s'appliquant pas à la routine clinique ont été développées pour l'améliorer.

- L'**impédancemétrie** est une technique non invasive facilement accessible basée sur la résistance au passage d'un courant électrique de faible intensité à travers l'organisme. Elle permet d'évaluer la masse maigre, la masse grasse, les volumes extracellulaire et intracellulaire à partir d'équations basées sur le poids, la taille, l'âge et le sexe. Sa reproductibilité est bonne et les mesures sont concordantes avec les méthodes de référence.
- L'**absorptiométrie biphotonique** ou DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) est considérée comme la méthode de référence pour évaluer la composition corporelle. Elle

nécessite un appareil non déplaçable émettant un faisceau de rayons X de faible intensité balayant l'ensemble du corps, l'atténuation des rayons étant fonction de la composition des tissus traversés.

- La **tomodensitométrie** (TDM) et l'**imagerie par résonance magnétique** (IRM) peuvent être utilisées pour évaluer la composition corporelle et pour localiser et quantifier le tissu adipeux qu'il soit abdominal périviscéral, en position sous-cutanée ou à l'intérieur d'organes comme le foie ou le muscle.
- Les **méthodes de dilution isotopique** sont réservées à la recherche. Elles utilisent des traceurs stables ou radioactifs (potassium corporel : ^{40}K, deutérium : ^{18}O).

sites. Ils permettent d'apprécier l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané. Le site tricipital (à mi-distance entre l'olécrane et l'acromion) est le plus utilisé. Une baisse significative de l'épaisseur traduit une dénutrition sévère. En pratique, la mesure des plis cutanés n'est plus utilisée que pour calculer les **circonférences musculaires**. La mesure du périmètre du bras avec un mètre-ruban permet de calculer la circonférence musculaire brachiale selon la formule :

$$\text{circonférence musculaire brachiale}\left(\text{cm}\right) = \\ \text{périmètre brachial} - \left(\pi \times \text{pli cutané tricipital en cm}\right)$$

Un périmètre inférieur à 22 cm signe une dénutrition. Le mollet est un autre site classique de mesure des plis et périmètres pour calculer la circonférence musculaire du mollet : une valeur inférieure à 31 cm est en faveur d'une dénutrition.

Signes cliniques

Avec la perte de poids, l'asthénie physique, psychique et sexuelle et la perte d'appétit sont les signes cardinaux de la dénutrition. L'aménorrhée est habituelle chez la femme jeune. Les signes fonctionnels sont volontiers digestifs : dysphagie et odynophagie, pesanteur gastrique postprandiale, diarrhée et/ou constipation.

Un examen clinique attentif permet de recueillir d'autres signes d'apparition souvent tardive :

- anomalies des phanères : cheveux fins, secs, clairsemés et cassants :
  - ongles striés, cassants, déformés (koïlonichie),
  - disparition de la queue du sourcil,
  - hypertrichose lanugineuse au niveau du dos (lanugo fœtal) ;
- anomalies cutanées : la peau est sèche, fine, parfois furfuracée, sans élasticité avec un :
  - aspect de « chair de poule » (horripilation liée à la frilosité),
  - apparition de plaques pigmentées brunâtres,
  - pétéchies et télangiectasies dans les formes sévères,
  - troubles vasomoteurs des extrémités,
  - dermatite séborrhéique nasolabiale ;
- atteinte des muqueuses : langue rouge, dépapillée, douloureuse :
  - stomatite érosive,
  - chéilite avec rhagades sur la lèvre supérieure,
  - perlèche des commissures labiales ;
- œdèmes : siégeant au niveau malléolaire ou lombaire, ils sont tardifs, associés à une dénutrition protéique et témoins d'une hypoalbuminémie et d'une hyperperméabilité capillaire ;
- autres signes : hypotension artérielle orthostatique ou permanente, bradycardie.

Évaluation de la prise alimentaire

Elle fait partie de l'examen en cas de suspicion de dénutrition. En dehors des situations évidentes de dénutrition secondaire, il est parfois difficile d'établir avec certitude la limitation des apports énergétiques soit du fait d'un déni comme dans l'anorexie mentale, soit par pudeur comme chez les personnes âgées isolées. Dans ce dernier cas, l'examen des réserves alimentaires à domicile (placards, réfrigérateur) est instructif. L'enquête alimentaire est longue et parfois biaisée. En milieu institutionnel ou lors d'une hospitalisation, elle peut être simplifiée par l'utilisation de la méthode des parts qui consiste à évaluer la fraction du repas qui a été consommée, ou en utilisant des échelles visuelles analogiques. La surveillance alimentaire par un tiers est toujours souhaitable.

Diagnostic biologique

Marqueurs du statut musculaire

- L'**excrétion urinaire de la créatinine** reflète la production de la créatinine qui est proportionnelle à la masse musculaire sous réserve que la fonction rénale soit normale. L'excrétion urinaire de 1 gramme de créatinine correspond à une masse musculaire d'environ 20 kg. Un kilogramme de muscle squelettique correspond à 25 mg de créatinine chez l'homme et à 18 mg chez la femme. Les valeurs usuelles de la créatininurie sont, chez l'adulte jeune de 1,5 à 2,0 g/24 h chez l'homme et de 1,0 à 1,8 g/24 h chez la femme.
- L'**index de créatininurie** de 24 h/taille (m) permet de s'affranchir des variations de masse musculaire liées à la taille.
- La **3-méthylhistidine** (3-MH) urinaire est un catabolite aminé spécifique du muscle mais son dosage n'est pas réalisable en routine.
- Le **bilan azoté** correspond à la différence entre les apports en protéines (1 g de protéine contenant 0,16 g de N) et les pertes azotées comprenant les pertes urinaires (90 % des pertes azotées), les pertes fécales (9 %) et d'autres pertes cutanées et respiratoires beaucoup plus modestes. Le bilan azoté exprimé en grammes d'azote/24 h nécessite le dosage de l'azote total ce qui le rend mal réalisable en pratique. Il peut être calculé en ne dosant que l'urée urinaire par la formule de Lee et Hartley :

$$\text{pertes azotées}\left(\text{g N / 24 h}\right) = \\ \left(\text{urée urinaire}\left(\text{mmol / 24 h}\right) \times 0{,}06 \times 1{,}2\right) / 2{,}14.$$

- Les **protéines nutritionnelles** : la concentration sérique des protéines dites de la nutrition diminue lorsque l'apport protéique ne permet pas d'assurer les besoins de la synthèse hépatique. Parmi les quatre protéines circulantes ayant des demi-vies différentes, c'est l'albumine

qui est la plus utilisée. Toutefois, la diminution de l'albuminémie peut être liée à d'autres causes que la dénutrition :

- diminution de synthèse par dérivation des substrats au profit de la synthèse des protéines de l'inflammation, d'où la nécessité de doser concomitamment la C-réactive protéine;
- fuite urinaire en cas de syndrome néphrotique;
- défaut de synthèse par insuffisance hépatocellulaire;
- hémodilution ou augmentation de la perméabilité vasculaire…

Il reste que l'albumine dont la demi-vie est de 20 jours est la protéine la plus utilisée pour évaluer une dénutrition au seuil de 35 g/L. Les protéines sériques à demi-vie brève comme la préalbumine ou transthyrétine (2 jours) ou la protéine liant le rétinol ou *retinol binding protein* (12 heures) sont utilisées pour identifier les fluctuations rapides de l'état nutritionnel chez des patients à haut risque de dénutrition ou pour évaluer rapidement l'impact de procédures de renutrition. Le seuil de la préalbumine est fixé à 200 mg/L.

Autres marqueurs

- La dénutrition est associée à une **altération de la fonction immunitaire** cellulaire et humorale. La lymphopénie et l'anergie cutanée (diminution de la sensibilité cutanée retardée par exemple lors de la réalisation d'une intradermo-réaction tuberculinique) sont des marqueurs de gravité non spécifiques difficiles à interpréter.
- Les **modifications hormonales**, classiques, n'ont pas d'intérêt diagnostique : diminution de la triiodothyronine (T3), augmentation de la cortisolémie tout particulièrement dans l'anorexie mentale, diminution de l'IGF-1 (*insulin-like growth factor*-1). Il n'y a pas lieu de doser ces hormones lors du bilan d'une dénutrition.

Indices nutritionnels composites

En l'absence de paramètre sensible et spécifique d'alerte ou de diagnostic de la dénutrition, divers indices associant des paramètres cliniques, anthropométriques et biologiques ont été mis au point pour améliorer l'identification du risque nutritionnel.

Certains d'entre eux justifient d'être mentionnés parce qu'ils sont utilisés dans les recommandations ou parce qu'ils sont particulièrement adaptés ou validés.

Indice de risque nutritionnel (NRI) de Buzby

Il a été développé chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie programmée pour identifier ceux qui avaient le plus grand risque de présenter des comorbidités liées à leur mauvais état nutritionnel. Son calcul comprend l'albuminémie (g/L) et le rapport entre le poids actuel et le poids habituel du patient :

$$\text{NRI} = 1{,}1519 \times \text{albuminémie}\left(g/L\right) + \left[0{,}417 \times \left(\text{poids actuel}\left[kg\right] / \text{poids habituel}\left[kg\right]\right) \times 100\right].$$

Le NRI est d'autant plus bas que le pourcentage de perte de poids intervenu est important. Son calcul est perturbé par la présence d'œdèmes.

- NRI > 100 : pas de dénutrition et risque nutritionnel nul.
- NRI entre 100 et 97,5 : dénutrition modérée et risque nutritionnel faible.
- NRI entre 83,5 et 97,5 : dénutrition modérée et risque de développer des comorbidités liées à la dénutrition modéré.
- NRI < 83,5 : dénutrition sévère et risque élevé justifiant une attention nutritionnelle particulière.

L'utilisation du NRI a été préconisée à grande échelle par le PNNS en raison de sa capacité à prédire à la fois le statut et le risque nutritionnels d'un patient.

Indice de risque nutritionnel gériatrique (GNRI)

Cette variante du NRI est plus adaptée aux personnes âgées. La variable « poids habituel » est remplacée par le poids idéal (calculé selon la formule de Lorentz[5]).

Mini nutritional assessment (MNA)

Ce questionnaire a été validé pour évaluer le risque de dénutrition chez les personnes âgées. Il existe sous une forme simplifiée de 6 items ou sous une forme complexe comportant 18 items. Son utilisation a été recommandée par la HAS dans le dépistage de la dénutrition chez la personne âgée de plus de 70 ans. Un score compris entre 12 et 14 est normal. La dénutrition est avérée pour un score inférieur à 7. Un score intermédiaire traduit un risque de dénutrition.

Indice pronostique inflammatoire et nutritionnel (*Prognostic inflammatory and nutritional index* [PINI])

Cet index pronostique pondère les anomalies des protéines de la nutrition par le dosage des protéines de l'inflammation et permet de définir cinq degrés de risque :

$$\text{PINI} = \left[\text{CRP}\left(mg/L\right) \times \text{orosomuco de}\left(mg/L\right)\right] / \left[\text{albumine}\left(g/L\right) \times \text{préalbumine}\left(mg/L\right)\right].$$

- PINI < 1 : patients non agressés.
- PINI compris entre 1 et 10 : risque faible.
- PINI compris entre 11 et 20 : risque modéré.
- PINI compris entre 21 et 30 : risque élevé.
- PINI > 30 : risque vital.

Diagnostic : synthèse

Le diagnostic précoce de la dénutrition nécessite le recours à des marqueurs simples, validés et universels. La HAS a proposé des critères utilisables pour l'identification de la dénutrition et pour un meilleur codage de la dénutrition en établissements de santé, notamment chez les personnes âgées (tableau 34.3).

---

5 Poids idéal en kg (femme) = T – 100 – (T – 150)/4. Poids idéal en kg (homme) = T – 100 – (T – 150)/2,5. (T = taille en cm.)

Tableau 34.3 **Critères diagnostiques de dénutrition.**

Chez l'adulte de moins de 70 ans						
	IMC (kg/m²)	Perte poids à 1 mois (%)	Perte poids à 6 mois (%)	Albumine (g/L)	Préalbumine mg/L	NRI
Dénutrition modérée	16 à 18,5	5 à 10	10 à 15	< 30	< 110	83,5 à 97,5
Dénutrition sévère	< 16	≥ 10	≥ 15	< 20	< 50	< 83,5
Chez la personne âgée de plus de 70 ans						
	IMC (kg/m²)	Perte poids à 1 mois (%)	Perte poids à 6 mois (%)	Albumine (g/L)	MNA	GNRI
Dénutrition modérée	18 à 21	5 à 10	10 à 15	< 35	< 17	82 à 92
Dénutrition sévère	< 18	≥ 15	≥ 15	< 30	< 17	< 82

Traitement de la dénutrition

Grands principes de la prise en charge

Les objectifs sont de maintenir ou de restaurer le poids et les compartiments corporels (voir encadré 34.1), de normaliser les protéines de la nutrition, d'augmenter la quantité d'aliments consommés, d'assurer la diversification et d'améliorer les fonctions et la morbimortalité. Ces objectifs sont réalisables aux conditions suivantes :

- précocité de l'intervention nutritionnelle ;
- respect autant que faire se peut des capacités d'ingestion et de digestion au moindre coût ;
- moyens adaptés à la sévérité de la dénutrition et à la nature de l'affection causale ;
- prise en charge à domicile pour réduire la durée de l'hospitalisation ou l'éviter ;
- arrêt de la détérioration nutritionnelle ;
- rétablissement d'un état nutritionnel optimal pour maintenir les grandes fonctions ;
- adaptation des apports nutritionnels aux besoins particuliers.

Prescription diététique

Il convient de maintenir ou de rétablir l'alimentation orale chaque fois que cela est possible, avec ténacité, conviction, empathie, avec l'aide de l'entourage. Tout facteur susceptible d'interférer avec l'alimentation doit être corrigé (tableau 34.4).

Les apports de base qui diffèrent sensiblement des ANC sont majorés en cas d'agression qui combine un état d'hypercatabolisme et, souvent, une diminution des ingesta. La formule de « repas standard » est la suivante :

- 25 à 30 kcal/kg/j à partir de 1 g/kg/j de lipides, 1 à 1,2 g/kg/j de protéines et 4 g/kg/j de glucose ;
- vitamines sous forme d'une ampoule journalière de multivitamines ;
- minéraux (1 mmol/kg de sodium et de potassium et 0,2 mmol/kg de calcium, de phosphore et de magnésium) ;
- oligoéléments (1 ampoule/j de mutli-oligoéléments) ;
- de l'eau : 30 à 40 mL/kg/j.

Tableau 34.4 **Facteurs limitant la prise alimentaire.**

Troubles de la mastication et de la déglutition
Troubles psychiatriques, stress
Atteintes mécaniques ou neurologiques : gêne à la préhension des aliments
Tabous, interdits et croyances
Conséquences de la pathologie : – anorexie secondaire – syndromes douloureux – iatrogénie
Conséquences de l'environnement : – isolement – hospitalisation ou institution : repas inadaptés, jeûnes répétés…

Nutrition orale

Les **conseils diététiques** sont formulés après une enquête alimentaire plus ou moins sommaire et un recueil des goûts et des aversions afin de favoriser la renutrition. Il y a lieu de conseiller des aliments énergétiques à base de glucides simples et de graisses ajoutées en faisant fi des préceptes diététiques restrictifs qui ont souvent l'oreille des personnes âgées, la prise de collations et l'enrichissement énergétique, à volume constant, en utilisant des matières grasses (beurre, crème) et des poudres de protéines, en battant un œuf dans la soupe ou préconisant des aliments diététiques (pâtes ou semoule enrichies en protéines).

La prescription des **compléments nutritionnels oraux** (CNO) ayant le statut « d'aliments destinés à des fins médicales spéciales » (ADFMS) est une solution intéressante. L'indication des CNO doit être pertinente, c'est-à-dire répondre à un objectif nutritionnel clair car leur coût est élevé et leur acceptabilité inconstante. L'offre est aujourd'hui importante et chaque malade dénutri devrait y trouver son compte d'autant que ces produits sont remboursables sur prescription médicale. De composition nutritionnelle variable, les CNO diffèrent également par la présentation, la texture et le goût. Leur teneur en protéines

est de 6 à 20 g par portion et leur densité énergétique est de 1 à 2 kcal/mL. L'efficacité des CNO dépend beaucoup de la régularité de leur consommation. Celle-ci est facilitée lorsque le patient en comprend la raison et les objectifs. Les conditions de l'administration des CNO jouent un rôle important sur leur acceptabilité et leur efficacité. La gamme des CNO ne cesse de s'étoffer ce qui permet une prescription respectant certaines contraintes nutritionnelles : avec ou sans gluten, avec ou sans lactose, avec ou sans fibres, etc.

Ils doivent être proposés en dehors des repas dont ils ne sont pas des substituts, dans les meilleures conditions de température (réfrigérés le plus souvent), en variant les goûts, les arômes et les textures afin de ne pas lasser, en incitant activement à les consommer et en vérifiant la consommation effective.

Nutrition entérale (NE)

La NE est la technique de renutrition de choix lorsque le tube digestif est fonctionnel dans la mesure où elle est plus physiologique et à moindre risque que la nutrition parentérale. Elle n'est contre-indiquée qu'en cas d'occlusion intestinale ou d'abdomen chirurgical. Des améliorations techniques considérables permettent de la proposer au long cours avec une acceptabilité satisfaisante.

L'abord digestif va dépendre de la durée envisagée de la NE et du risque d'inhalation bronchique :

- l'**alimentation par sonde** : méthode la plus répandue pour des durées inférieures à 1 mois, elle consiste à mettre en place une sonde nasogastrique lubrifiée dans une narine jusqu'au carrefour oropharyngé puis à pousser la sonde, à l'occasion d'un mouvement de déglutition si possible volontaire, jusqu'à 50 à 60 cm des arcades dentaires. Un contrôle radiologique systématique vérifie le bon positionnement;
- l'**alimentation par stomie** : au-delà d'un mois ou en cas de risque important d'inhalation bronchique, il y a lieu de mettre en place une ligne nutritive par stomie. La gastrostomie percutanée endoscopique est le geste de choix. La mise en place par voix chirurgicale ou radiologique est retenue en cas de sténose œsophagienne infranchissable.

La NE est administrée par gravité soit sous forme de bolus reproduisant les repas, soit plus souvent, de façon cyclique durant la nuit pour préserver la qualité de vie et la prise alimentaire spontanée. Elle peut aussi être administrée de façon continue lorsqu'elle est exclusive. L'utilisation d'une pompe est souhaitable chez les grands dénutris, en cas de pathologie digestive et de haut risque de pneumopathie d'inhalation. Une augmentation progressive des débits améliore la tolérance digestive et prévient les complications métaboliques, respiratoires et cardiaques. La NE est possible à domicile grâce à sa prise en charge par l'intermédiaire de prestataires de service ou, parfois, de l'hospitalisation à domicile.

Les produits nutritifs sont administrés sous forme de poche. Il s'agit habituellement de solutions polymériques dont la teneur en calories est de l'ordre de 0,5 à 1 kcal/mL. Les mélanges standards normo-énergétiques miment la composition nutrimentielle d'un repas et assurent la couverture des besoins nutritionnels moyennant un apport de 1 500 kcal/j. Les produits semi-élémentaires apportent des petits peptides, triglycérides à chaîne moyenne et des oligosaccharides indiqués en cas de malabsorption intestinale. De ce fait, leur seule indication retenue est la malabsorption intestinale.

Le niveau des apports est modulable selon les besoins, notamment en cas d'alimentation orale concomitante. Il existe des produits commerciaux spécifiques, adaptés à des situations pathologiques particulières comme le diabète, l'insuffisance rénale ou la maladie de Crohn. Une alimentation hyperprotidique est indiquée en cas de pertes protéiques ou de situations d'agression.

Les complications de la NE sont dominées par la diarrhée et la pneumopathie d'inhalation. La diarrhée est fréquente. Elle peut être contenue en réduisant le débit et en apportant des fibres sous forme de gomme guar. La pneumopathie, plus grave et cause significative de surmortalité, peut être prévenue en s'assurant que l'extrémité distale de la sonde est en bonne position, en augmentant progressivement le débit, en préconisant la position semi-assise et en préférant la jéjunostomie à la gastrostomie en cas de NE prolongée.

D'autres complications sont à redouter : infection péristomiale, désordres hydroélectrolytiques, constipation en cas de NE prolongée.

Nutrition parentérale (NPE)

Principes et indications

La NPE consiste à administrer les nutriments par voie veineuse périphérique ou centrale. Elle n'est indiquée que lorsque le tube digestif n'est pas fonctionnel ou en cas de contre-indication de la NE ou en cas d'inefficacité relative de celle-ci (tableau 34.5). Elle doit être évitée autant que faire se peut de par son coût élevé et de par les complications infectieuses auxquelles elle expose.

La NPE peut se faire par une voie veineuse périphérique pour une durée prévisible de moins de deux semaines, avec des solutions faiblement hypertoniques. La NPE centrale par un cathéter posé par voie sous-clavière ou jugulaire est recommandée en cas de NPE prolongée et de besoins quantitativement élevés.

La NPE peut être administrée de manière continue ou cyclique mais progressive et contrôlée à l'aide d'un régulateur de débit. La NPE peut être poursuivie à domicile (hospitalisation à domicile ou prise en charge par un prestataire de services) moyennant une éducation du patient et de son

Tableau 34.5 **Indications de la nutrition parentérale.**

Tube digestif fonctionnel	Contre-indication de la nutrition entérale	Contre-indication relative de la nutrition entérale et complications
Grêle court par résection Entérite radique Maladie de Crohn Fistule grêlique à haut débit	Occlusion intestinale Abcès digestif	Refus par le patient Ablations répétées de la sonde Pneumopathie d'inhalation Diarrhée colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*

entourage. Ces patients sont idéalement suivis dans un centre agréé de nutrition parentérale à domicile.

La couverture des besoins est assurée par l'administration de formules binaires (acides aminés et glucose) ou ternaire (acides aminés, glucose et lipides) apportant 50 à 60 % de glucides et 40 à 50 % de lipides en veillant à ne pas dépasser un gramme de lipides par kilogramme de poids. Les apports réalisés sous forme de poches commercialisées sont adaptés à la situation pathologique. La composition en acides gras est une variable importante (acides gras polyinsaturés à longue chaîne; acides gras à chaîne moyenne; triglycérides structurés; acides gras mono-insaturés).

L'adjonction de micronutriments, absents des poches disponibles, est indispensable pour prévenir les syndromes carentiels à type de béribéri ou d'encépahalopathie de Gayet-Wernicke. Les oligoéléments sont disponibles sous la forme de flacons injectés dans la poche nutritive (Décan®, Tracutil®…). Il en est de même pour les vitamines (Cernevit®…).

Complications de la NPE

En dehors des incidents liés à la pose du cathéter (pneumothorax, thrombose veineuse), les complications sont infectieuses et métaboliques. L'infection de la ligne vasculaire doit être suspectée devant toute réaction inflammatoire locale ou générale. En cas de doute, un cathéter mis en place pour une courte durée doit être retiré et son extrémité cultivée. La manipulation des poches nutritives exige la plus stricte asepsie.

Les complications métaboliques sont dominées par le syndrome de renutrition inappropriée (encadré 34.2) et l'hyperglycémie due à un débit de glucose trop élevé chez des patients ayant une insulino-résistance marquée induite par l'agression. L'hyperglycémie peut être à l'origine d'une polyurie osmotique, d'un coma hyperosmolaire, d'une hypertriglycéridémie majeure et d'une décompensation respiratoire chez l'insuffisant respiratoire par excès de production de CO_2. Une hyponatrémie sévère peut compliquer une hypertriglycéridémie majeure.

Pharmaconutriments

Certains acides aminés et acides gras ont des effets sur l'organisme qui les apparentent à ceux d'un médicament. Ils sont utilisés comme compléments nutritionnels oraux ou en nutrition entérale ou parentérale. À titre d'exemple, l'arginine module l'immunité à médiation cellulaire et favoriserait la cicatrisation; la glutamine est un substrat des cellules impliquées dans réponse immunitaire. L'alpha-cétoglutarate d'ornithine, précurseur de la glutamine et de l'arginine est volontiers utilisé en nutrition postopératoire. L'apport d'acides gras n-3 de type EPA et DHA aurait un effet anti-inflammatoire et antiagrégant. D'autres sont des micronutriments à effet antioxydant.

Des produits commercialisés comme l'Impact® sous forme de CNO ou le Dipeptiven® pour la nutrition artificielle ont été développés pour optimiser la renutrition. Ces pharmaconutriments en phase d'évaluation ont des indications spécifiques en nutrition péri-opératoire ou en cancérologie.

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne des séries n-6 et n-3 sont les précurseurs des eicosanoïdes, puissants médiateurs de la réaction inflammatoire. Par ailleurs, en modifiant la composition des phospholipides membranaires, ils influencent l'activité des récepteurs cellulaires et interviennent ainsi sur l'immunité. Ils ont également une action sur la production et l'activité des cytokines et participent à la polarisation de lymphocytes vers différents phénotypes. L'apport d'acides gras n-3 (en règle acides eicosapentaénoïque et docohexaénoïque) et la modification du rapport n-6/n-3 qu'il induit permettent d'obtenir un effet anti-inflammatoire et antiagrégant.

De nombreux pharmaconutriments sont également enrichis en micronutriments antioxydants.

Encadré 34.2 Le syndrome de renutrition inappropriée (SRI)

Cette complication métabolique peut survenir lors de la réintroduction de la nutrition quelle qu'en soit la forme (orale, entérale ou parentérale), chez des patients sévèrement dénutris par carence d'apports. Elle est d'origine multifactorielle : anomalies en micronutriments (phosphore, potassium, magnésium et vitamine B1), rétention hydrosodée et troubles de la glycorégulation. Pouvant être fatal, il associe des signes cardiaques (arythmie, insuffisance cardiaque aiguë), neurologiques (tétanie, paralysie, confusion, encéphalopathie), musculaires (crampes, rhabdomyolyse) ainsi qu'une insuffisance respiratoire aiguë ou une anémie hémolytique.

Chez les grands dénutris, il convient de corriger les déficits électrolytiques avant la renutrition qui doit être progressive et lente, avec une atteinte des objectifs en sept à dix jours. L'administration de phosphore, de magnésium et de vitamines B ainsi que la limitation en sodium permet de prévenir ce syndrome redoutable.

Conclusion

La dénutrition est génératrice de complications et alourdit le pronostic des maladies auxquelles elle est associée. Son dépistage devrait être systématique chez les personnes fragiles (patients âgés, institutionnalisés ou hospitalisés). Son traitement privilégie la réalimentation orale.

Bibliographie

Anaes. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Paris : Anaes; 2003.

Carences nutritionnelles. Étiologie et dépistage. Collection Expertise Collective. Paris : Inserm; 1999.

De Bandt JP, Cynober L. Pharmaconutriments azotés : glutamine, arginine, α-cétoglutarate d'ornithine. In : Cano N, Barnoud D, Schneider S, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, editors. Traité de nutrition artificielle de l'adulte : nourrir l'homme malade. 3e édition. Paris : Springer; 2006. p. 713–32.

Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, Schuh C, Schoeniger-Hekele A, Bauer P, et al. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients : the Nutrition Day survey 2006. Clin Nutr 2009; 28 : 484–91.

Raynaud A, Revel-Delhom C, Alexandre D, et al. Stratégies de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergetique de la personne âgée. Nutr Clin Metabol 2007; 21 : 120–33.

Schneider SM, Filippi J, Hébuterne X. Nutrition entérale : produits. In : Cano N, Barnoud D, Schneider S, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, editors. Traité de nutrition artificielle de l'adulte : nourrir l'homme malade. 3e édition. Paris : Springer; 2006. p. 581–90.

Carences vitaminiques

PLAN DU CHAPITRE

Les carences vitaminiques conservent une certaine actualité dans les pays développés. Elles sont sous-estimées dans les groupes à risque que sont les femmes enceintes, les personnes âgées et les malades.

À l'exception de la vitamine D qui provient majoritairement de la photosynthèse sous-cutanée induite par l'exposition solaire, et presque par définition les vitamines sont d'origine exogène. Les besoins en vitamines B sont globalement proportionnels aux apports énergétiques mais la dénutrition comporte une carence polyvitaminique. Une carence vitaminique est responsable d'anomalies cliniques ou biologiques réversibles avec la correction de la carence. La notion de subcarence est plus difficile à définir d'un point de vue pathologique et relève plutôt de considérations épidémiologiques et spéculatives. Néanmoins, la relation vitamine-santé ne se limite pas aux maladies caractérisées induites par une carence. Il est probable que l'association de plusieurs subcarences vitaminiques liées à un style de vie à risque ou à une inadéquation des apports alimentaires soit à l'origine de manifestations aspécifiques altérant l'état général et favorisant des maladies intercurrentes (figure 35.1).

Manifestations cliniques des carences vitaminiques

L'expression clinique des carences vitaminiques est différente selon qu'il s'agit d'un état de malnutrition, de dénutrition globale ou d'une carence vitaminique sélective. Le diagnostic repose sur un ensemble de dosages rappelés dans le tableau 35.1.

Syndromes carentiels vitaminiques spécifiques

Carence en vitamine A

La vitamine A joue un rôle primordial dans le maintien de l'intégrité épithéliale et dans la différenciation cellulaire.

L'**atteinte oculaire** se manifeste par une photophobie, une baisse de l'acuité visuelle nocturne (héméralopie), une sécheresse cornéenne avec des ulcérations (xérophtalmie) conduisant à une kératomalacie puis, à l'extrême, à une cécité. L'examen ophtalmologique objective la présence de lésions conjonctivales caractéristiques à type de débris périlimbiques triangulaires. Le test à la fluorescéine met en évidence une kératopathie ulcérative punctiforme.

Une **sécheresse cutanée**, des lésions papuleuses hyperkératosiques siégeant de façon symétrique sur les faces latérales et dorsales des membres, près des genoux et coudes, et une diarrhée sont la traduction du tropisme cutané de la vitamine A.

La prédisposition aux infections illustre le rôle de la vitamine A dans l'immunité.

Carence en vitamine D (encadré 35.1)

Elle est responsable du rachitisme chez l'enfant. La fréquence de cette carence a justifié un programme prophylactique obligatoire durant la première année de vie. En pratique, elle consiste à administrer Zyma D2® 4 gouttes/j ou Uvestérol D® jusqu'à l'âge de 2 ans. Entre 2 et 5 ans, il paraît raisonnable d'administrer une ampoule de Zyma D® 80 000 UI ou Uvédose® 100 000 UI, une à deux fois en période hivernale.

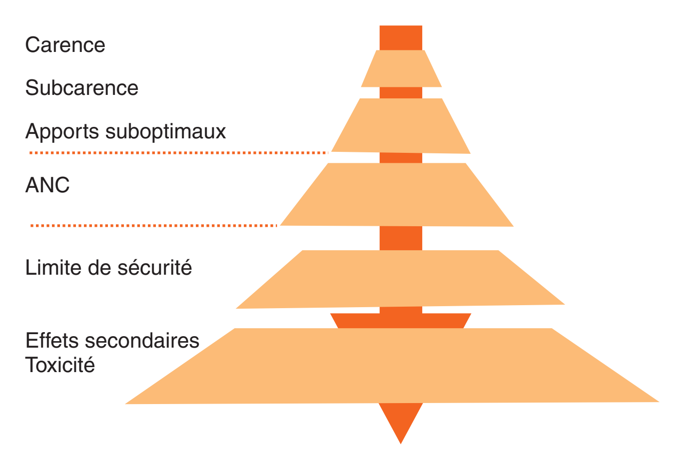


Figure 35.1 La pyramide du risque en fonction de la sévérité du déficit vitaminique.

Tableau 35.1 **Marqueurs diagnostiques et principales étiologies des carences vitaminiques.**

Vitamine	Marqueurs diagnostiques	Principales étiologies et terrains à risque
A	Rétinol plasmatique *Retinol binding protein*	Dénutrition, malabsorption, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive
D	25-hydroxy-vitamine D3	Sous-exposition au soleil, sujets âgés, grossesse, insuffisance hépatique ou rénale, antiépileptiques, corticothérapie
E	Alpha-tocophérol	Cholestase, malabsorption
K	TP, INR, facteurs V, II, VII, IX et X, vitamine K plasmatique	Cholestase, malabsorption, barbituriques
B1	Transcétolase érythrocytaire Thiamine plasmatique	Malnutrition, alcoolisme, malabsorption, grossesse, excès de solutés parentéraux glucidiques
B2	Glutathion réductase érythrocytaire, riboflavine sanguine et urinaire	Grossesse, alcoolisme, phénothiazine, antimalariques
B3	Niacine, tryptophane, Nicotinamide adénine dinucléotide NAD	Défaut d'apport en tryptophane, consommation exclusive de maïs, alcoolisme, malabsorption
B5	Acide pantothénique plasmatique et urinaire	Malnutrition ou dénutrition grave
B6	Pyridoxal-5'-phosphate sérique, acide pyridoxique urinaire	Malnutrition, alcoolisme
B9	Folates sériques Folates érythrocytaires	Défaut d'apport, malabsorption intestinale, méthotrexate, cotrimoxazole, sulfasalazine, antiépileptiques, alcoolisme
B12	Cobalamine sérique (vit. B12), homocystéinémie	Défaut d'apport, non-dissociation, maladie de Biermer, malabsorption, résections digestives étendues, biguanides, alcoolisme
C	Acide ascorbique plasmatique	Défaut d'apport, malabsorption, tabagisme

Encadré 35.1 **La « vitamine » D, plus qu'une vitamine**

La « vitamine » D a en fait un statut d'hormone stéroïde. Son rôle ne se cantonne plus à la seule régulation du métabolisme phosphocalcique ou à la prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie. Le dosage de la vitamine D, (trop) fréquemment réalisé pour des motifs qui ne sont pas toujours argumentés, révèle l'extrême fréquence de l'insuffisance vitaminique (78 % des femmes de 50 ans dans l'étude française SU.VI.MAX).

La vitamine D provient soit de l'alimentation, soit surtout de la photosynthèse cutanée à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'effet des rayonnements UVB (ensoleillement). La vitamine D provenant de la photosynthèse ou d'origine animale (poisson gras) est la vitamine D3 ou cholécalciférol. Ces deux composés sont hydroxylés dans le foie sur le carbone 25 puis dans le rein sur le carbone 1 par une 1-alpha-hydroxylase pour former la 1,25-dihydroxy vitamine D (1,25(OH)2D3) ou calcitriol qui est la forme physiologiquement active. L'hydroxylation rénale est stimulée par la parathormone et l'hypocalcémie et est inhibée par l'hyperphosphorémie. L'insuffisance rénale réduit considérablement cette hydroxylation ce qui entraîne un déficit fonctionnel important. La vitamine D est inactivée par une 24 hydroxylase.

La vitamine D agit en se liant à un récepteur cytosolique VDR présent dans plus d'une trentaine d'organes et de tissus. Le complexe VDR-calcitriol s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque pour se lier à l'ADN et induire la synthèse de diverses protéines.

Un déficit modéré en vitamine D est à l'origine d'une tendance à l'hypocalcémie compensée par une élévation de la PTH (hyperparathyroïdie secondaire) qui stimule la 1-alpha-hydroxylase et donc la production du métabolite actif (calcitriol).

Besoins en vitamine D

Ils sont variables en fonction de l'âge, de l'état physiologique, de la latitude, de l'exposition au soleil et de la pigmentation de la peau :

Les besoins alimentaires en vitamine D (France).

Catégorie	Besoins
Adultes	800 UI/j (+ 1 g de calcium)
Sujets âgés	1 000 UI/j (+ 1,2 g de calcium)
Grossesse – Allaitement	1 000 UI/j
Enfants	1 000 à 1 500 UI/j selon l'exposition solaire 2 000 à 2 500 UI/j si enfants pigmentés

Effets de la vitamine D

- **Métabolisme phosphocalcique** : son rôle premier est de maintenir l'homéostasie phosphocalcique en augmentant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore par la synthèse de protéines facilitant le transfert du calcium.
- **Fonction musculaire** : plusieurs études d'intervention ont établi qu'une supplémentation en vitamine D améliorait la performance musculaire des sujets âgés carencés : moins de chutes, moins de fractures, meilleure autonomie.
- **Maladies cardiovasculaires** : les données épidémiologiques sont en faveur d'une relation entre un déficit en vitamine D et le risque cardiovasculaire mais la relation de causalité n'a pas été établie. Il existe également une relation inverse entre la vitamine D et l'insulino-résistance.

- **Système immunitaire** : expérimentalement, la vitamine D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines. Elle atténue ou prévient la survenue de maladies auto-immunes dans des modèles animaux. La vitamine D intervient aussi dans l'immunité innée en favorisant la défense contre les infections.
- Un **effet protecteur contre le cancer** ? Il existe un argumentaire géo-épidémiologique assez solide suggérant que la vitamine D intervient dans la cancérogenèse. Les sujets ayant les plus fortes concentrations de vitamine D ont un risque moindre de cancer colorectal, pulmonaire, pancréatique et prostatique.
- **Mortalité** : d'après une méta-analyse portant sur plus de 5700 sujets, un apport de vitamine D compris entre 300 et 3000 UI/j est associé à une diminution de la mortalité.

Chez qui doser la vitamine D ?

- Défaut d'exposition au soleil (personnes âgées, peau pigmentée, port du voile…).
- Défaut d'apport oral, régimes pauvres en calcium.
- Ostéoporose (ou sujet à risque d'ostéoporose).
- Sujets symptomatiques : douleur musculaire, asthénie, faiblesse musculaire.
- Syndrome de malabsorption.
- Parathormonémie élevée avec calcémie normale ou basse, hypophosphorémie.
- Pathologie chronique sévère.
- Situation à risque de perte d'autonomie.
- Exploration d'une hypocalcémie.
- Corticothérapie prolongée.

Pathologie liée à la carence en vitamine D

Le rachitisme et l'ostéomalacie sont la conséquence directe d'un déficit sévère en vitamine D quelle qu'en soit l'origine.

La prévention du rachitisme, maladie de la croissance et de l'ossification, est obligatoire jusqu'à l'âge de 1 an (circulaire du 6/07/1971). En pratique, elle consiste à administrer Zyma D2® 4 gouttes/j ou Uvestérol D® jusqu'à l'âge de 2 ans. Entre 2 et 5 ans, il paraît raisonnable d'administrer une ampoule de Zyma D® 80000 UI ou Uvédose® 100000 UI, une à deux fois en période hivernale.

La prévention de l'ostéomalacie est justifiée au cours de la grossesse chez les multipares ou en cas d'ensoleillement insuffisant sous la forme de l'administration de 100000 UI au début du 6e ou du 7e mois. Les données récentes suggèrent qu'une supplémentation préventive pourrait être bénéfique dès le début de la grossesse afin d'assurer un apport de 1000 UI/j.

Chez l'adulte, elle entraîne une **ostéomalacie** à l'origine de douleurs osseuses du bassin, du thorax et du rachis et d'une augmentation de la transparence osseuse qui se complique de tassements vertébraux biconcaves et de petites fissures perpendiculaires à la corticale osseuse au niveau du bassin et du fémur (stries de Looser-Milkman). Il existe par ailleurs une baisse de la force musculaire qui prédispose aux chutes.

Carence en vitamine K

Habituellement secondaire à une malabsorption (ictères par obstruction) et non d'origine alimentaire, elle se traduit par un **syndrome hémorragique** spontané multisite, cutané et muqueux. Une **ostéopénie** survient dans les carences chroniques car la vitamine K joue un rôle sur la synthèse de certaines protéines de la matrice osseuse.

Carence en vitamine B1 (béribéri)

À l'origine de la découverte du concept de vitamine, le **béribéri** est la conséquence d'une carence en vitamine B1 ou thiamine. L'adulte présente un béribéri « sec » où l'atteinte neurologique périphérique est prépondérante. Il s'agit d'une polyneuropathie sensitivomotrice liée à une dégénérescence de la myéline. Une atteinte neurologique centrale s'observe dans les formes sévères et se manifeste par des troubles mnésiques, une irritabilité, des troubles du sommeil, une **encéphalopathie de Wernicke** ou encore un syndrome de Korsakoff qui peut être irréversible en dépit du traitement substitutif. Le béribéri « humide » est plus volontiers observé chez l'enfant. Il est caractérisé par une *cardiomyopathie non obstructive* avec une insuffisance cardiaque à haut débit.

Carence en vitamine B3 (pellagre)

Cette carence s'observait chez les consommateurs quasi exclusifs de bouillie de maïs cuit à la façon de la polenta. Après une phase initiale peu spécifique comportant une asthénie, une anorexie, une irritabilité ou des troubles digestifs mineurs, s'installe la phase d'état caractérisée par la triade « diarrhée, dermatite, démence ».

La **diarrhée**, souvent au premier plan, est due une atrophie muqueuse diffuse qui entraîne, entre autres, une gastrite avec achlorhydrie, un syndrome de malabsorption de plus en plus sévère et l'émission de selles mucosanglantes.

Au **niveau cutané**, des lésions d'érythro-œdème bulleux puis d'ulcères évoluent vers la formation de croûtes hémorragiques et de fissurations au bout de 3 semaines environ. Les lésions siègent de manière sélective au niveau des zones exposées au soleil et à la chaleur. Une atteinte des muqueuses buccales, gingivales ou linguales est fréquente.

Les **signes neuropsychiques** observés dans les carences profondes se manifestent par des céphalées, une irritabilité, des troubles de la concentration, un syndrome anxiodépressif, des hallucinations, un état de stupeur et une ataxie. Le syndrome démentiel précède une issue parfois fatale.

Carence en acide folique et/ou en vitamine B12

Il s'agit de désordres fréquents mais souvent méconnus notamment chez le sujet âgé. Les manifestations cliniques des déficits en folate et en cobalamine (vitamine B12) sont assez comparables. Cependant, les carences en folates se révèlent précocement, celles en vitamine B12 tardivement car les réserves sont abondantes au niveau du foie. L'absorption des folates s'effectue au niveau du grêle proximal, celle de

la vitamine B12 au niveau de l'iléon en présence du facteur intrinsèque d'origine gastrique (figure 35.2).

Les atteintes hématologiques et neuropsychiques sont les plus caractéristiques. L'atteinte hématologique va de la **macrocytose** asymptomatique à l'anémie macrocytaire et à la **pancytopénie** grave. Les signes neurologiques peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique. Des troubles des fonctions supérieures peuvent survenir chez le sujet âgé mais le tableau de sclérose combinée de la moelle (atteinte pyramidale et atteinte cordonale postérieure) est le plus classique à défaut d'être fréquent.

Carence en vitamine C (scorbut)

Le scorbut comporte une atteinte du tissu conjonctif qui se manifeste de façon ubiquitaire. L'altération de l'état général est marquée. Dans les formes évoluées, le tableau clinique est dominé par le syndrome hémorragique avec

Encadré 35.2 Vitamines : impact des médicaments

Médicaments perturbant la disponibilité et le métabolisme des vitamines :

- l'acide acétylsalicylique diminue la concentration sérique de la vitamine C d'environ 10 % ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons réduisent l'absorption de la vitamine B12 et de la vitamine C en élevant le pH gastrique ;
- la metformine réduit significativement l'absorption de la vitamine B12 et, à un moindre degré, des folates. Des syndromes de carence en B12 ont été imputés à la metformine ;
- la prise de statine peut être responsable de myalgies associées à une diminution de la vitamine D. Une supplémentation en vitamine D réduirait les douleurs.

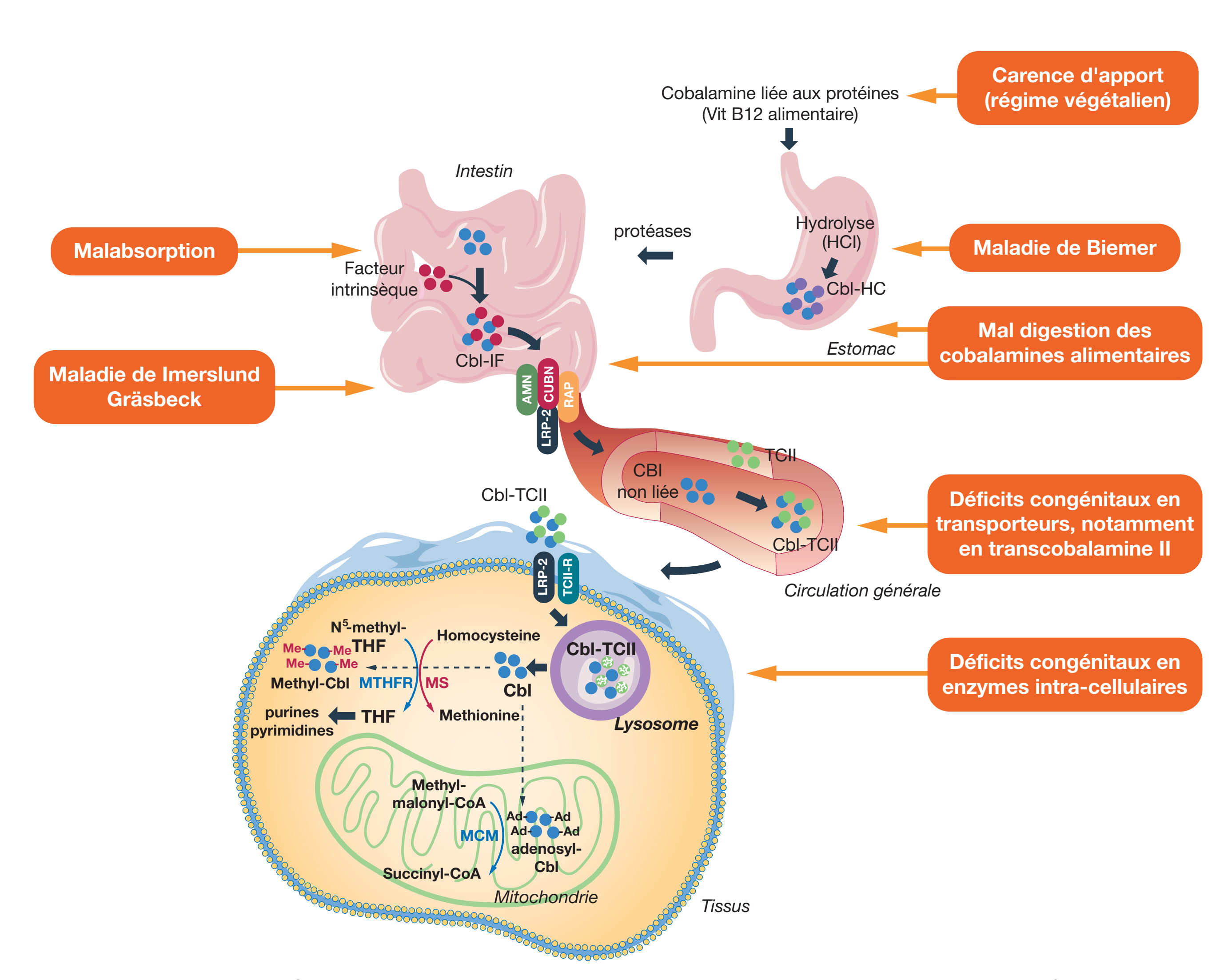


Figure 35.2 Mécanisme du déficit en vitamine B12. La vitamine B12 ou cobalamine est absorbée après une liaison avec le facteur intrinsèque sécrété par le fundus gastrique, après dissociation à partir des protéines qui la véhiculent. De surcroît, elle nécessite un transporteur pour intégrer le milieu plasmatique. Les causes du déficit en vitamine B12 sont donc multiples.

purpura centré sur les follicules pileux et des hématomes. Des **hémorragies viscérales** sont possibles. Une gingivite hypertrophique et hémorragique avec parodontolyse secondaire est très évocatrice quoiqu'inconstante. Il en est de même de l'atteinte cutanéomuqueuse à type d'*ichtyose*. Des **arthralgies** des grosses articulations et des myalgies sont fréquentes et évoluent dans un contexte d'asthénie et d'amaigrissement.

Carences vitaminiques multiples dans les tableaux de dénutrition

Dans les malnutritions ou dénutritions patentes, les déficits sont généralement multiples et ne se traduisent pas par des signes spécifiques. Ils participent à l'altération de l'état général et aux signes dits de dénutrition. En pratique, il n'y a pas lieu de documenter ces déficits vitaminiques qui sont traités par la renutrition et par l'administration de suppléments vitaminiques comme dans l'alimentation parentérale.

Certains médicaments favorisent les déficits vitaminiques en perturbant leur métabolisme (encadré 35.2).

Traitement

Traitement curatif

Le principe du traitement consiste à restaurer une alimentation diversifiée équilibrée en cas de dénutrition ou à supplémenter en cas de carence spécifique.

Carence en vitamine B12 et/ou en acide folique

La supplémentation en vitamine B12 peut être faite aussi bien par voie orale que parentérale. La voie orale est, en effet, de plus en plus utilisée depuis la description du syndrome de maldigestion secondaire à une non-dissociation de la cobalamine à partir des protéines alimentaires. La dose *per os* est de 1 000 à 2 000 µg/j en dose d'attaque puis de 125 à 1 000 µg/j. Quand la vitamine B12 est administrée par voie intramusculaire, la dose d'attaque est de 1 000 µg/j et celle d'entretien de 1 000 µg/mois de façon continue.

Quant à l'acide folique, une dose de 1 à 5 mg/j pour une durée de 3 à 6 mois est généralement suffisante.

Carence en vitamine C

L'administration de un gramme par jour pendant 15 jours permet d'obtenir une amélioration rapide et spectaculaire.

Carence en vitamine D

Un traitement d'attaque a été préconisé pour corriger le taux de vitamine D en fonction de la valeur préthérapeutique :

- < 10 ng/mL : 4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
- entre 10 et 20 ng/mL : 3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
- entre 20 et 30 ng/mL : 2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.

Un dosage de vitamine D trois mois après le début du traitement est légitime.

La vitamine D3 (cholécalciférol) est le traitement de référence en veillant à assurer un apport calcique satisfaisant. Il existe diverses associations fixes de calcium et de vitamine D en sachets ou en comprimés, en doses quotidiennes ou espacées permettant un apport moyen de 800 à 1 200 UI/j. Une prescription trimestrielle de 100 000 UI/J (Uvédose®) ou tous les 4 à 6 mois de 200 000 UI (Zymad®) y parvient également.

Les aliments enrichis en vitamine D apportent des quantités insuffisantes qui ne peuvent prétendre avoir des effets thérapeutiques.

Prévention des carences vitaminiques

Un régime alimentaire équilibré est le meilleur moyen de prévenir la survenue des carences vitaminiques. Une supplémentation préventive peut être envisagée chez la femme enceinte (systématique pour l'acide folique dès la phase préconceptionnelle). Une supplémentation préventive en vitamines B12, B9 et D peut se discuter chez la personne âgée à risque. Une alimentation riche en fruits et légumes permet d'assurer des apports corrects en vitamine C. L'apport journalier préventif recommandé en vitamine D chez l'adulte est de l'ordre de 600 UI après 70 ans.

Bibliographie

Andres E, Vidal-Alaball J, Federici L, et al. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, treatment with special focus on oral cobalamin therapy. Eur J Intern Med 2007 ; 18 : 456–62.

Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. Pellagra : dermatitis, dementia, and diarrhea. Int J Dermatol 2004 ; 43 : 1–5.

Holick MF. Vitamin D, deficiency. N Engl J Med 2007 ; 357 : 266–81.

Souberbielle JC. Actualités sur la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Ann Endocrinol 2008 ; 69 : 501–10.

Maigreur et amaigrissement

PLAN DU CHAPITRE

Il y a amaigrissement lorsque le bilan énergétique est insuffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme. L'amaigrissement s'accompagne d'une diminution du tissu adipeux et de la masse maigre ainsi que d'une altération fonctionnelle notamment musculaire et immunitaire. L'**amaigrissement** et la maigreur qui en résulte sont habituellement la conséquence soit d'une affection évolutive avec déséquilibre de la balance énergétique, soit d'une restriction alimentaire subie (anorexie) ou volontaire. Les maigreurs acquises ou secondaires comportent une dimension dynamique dont rend compte l'histoire pondérale qui permet de distinguer maigreur et amaigrissement.

À l'opposé, la **maigreur constitutionnelle** est stable, installée de façon durable sans problématique pathologique sous-jacente et sans anomalies patentes du comportement alimentaire.

La prévalence de la maigreur définie par un IMC (index de masse corporel) inférieur à 18,5 est estimée à 3,6 % d'après les données de l'enquête déclarative ObÉpi effectuée en 2009 auprès d'un échantillon représentatif de la population adulte en France. Elle est stable depuis 1997.

Bilan clinique

Son but est d'établir l'importance de l'amaigrissement, de rechercher sa signification et de le rattacher à une maladie. L'interrogatoire reconstitue l'**histoire pondérale** et la cinétique de la perte de poids semi-récente (3-6 derniers mois) et récente (15 jours) et recherche une modification des habitudes alimentaires et/ou des symptômes digestifs associés. Toute perte de poids > 5 % est significative. Une perte > 10 % est considérée comme le témoin d'une dénutrition modérée, > 20 % elle est sévère.

L'**enquête alimentaire** cherche à établir une relation entre la perte de poids et la réduction des apports énergétiques et précise les notions d'appétit et d'anorexie.

L'**examen** confirme la maigreur (IMC < 18,5), chiffre la perte de poids, évalue la fonte musculaire et l'état des réserves adipeuses (mesure des plis cutanés et des périmètres musculaires, impédancemétrie). L'IMC situe le degré de maigreur. Entre 18,5 et 16, il s'agit d'une dénutrition modérée; entre 16 et 13, elle est sévère; < 13, elle est grave avec mise en jeu du pronostic vital.

Le **bilan biologique** spécifique peut se limiter au dosage de l'albumine sérique et de la CRP. Des **examens complémentaires** à visée étiologique sont nécessaires lorsque l'amaigrissement est le signe d'appel et non pas le signe d'accompagnement d'une maladie somatique ou psychiatrique. Le dosage de la TSH tient une place primordiale dans ce bilan (encadré 36.1).

Encadré 36.1 Bilan d'un amaigrissement apparemment inexpliqué.

- NFS, VS :
  - Na, K, Ca, créatine;
  - glycémie;
  - transaminases, GGT;
  - TSH.
- Radiographie du thorax F + P.
- Échographie abdominale.
- Œsogastroscopie.
- Dépistage d'une malabsorption : albuminémie, vitamine B12, graisses fécales, test au D-xylose.
- Anticorps antitransglutaminase (maladie cœliaque).

Au terme de cet examen il est possible de distinguer l'amaigrissement et la maigreur pathologique de la maigreur constitutionnelle, d'évoquer un diagnostic étiologique et de se convaincre de la nécessité de poursuivre les investigations (figure 36.1).

Différents types de maigreur

(tableau 36.1)

Maigreur constitutionnelle

La maigreur constitutionnelle est à différencier des maigreurs secondaires rencontrées dans l'anorexie mentale ou la malnutrition. La maigreur constitutionnelle est à évoquer chez une personne qui a un désir de grossir avec un IMC inférieur à 18,5 kg/m^2, un examen normal sans aménorrhée

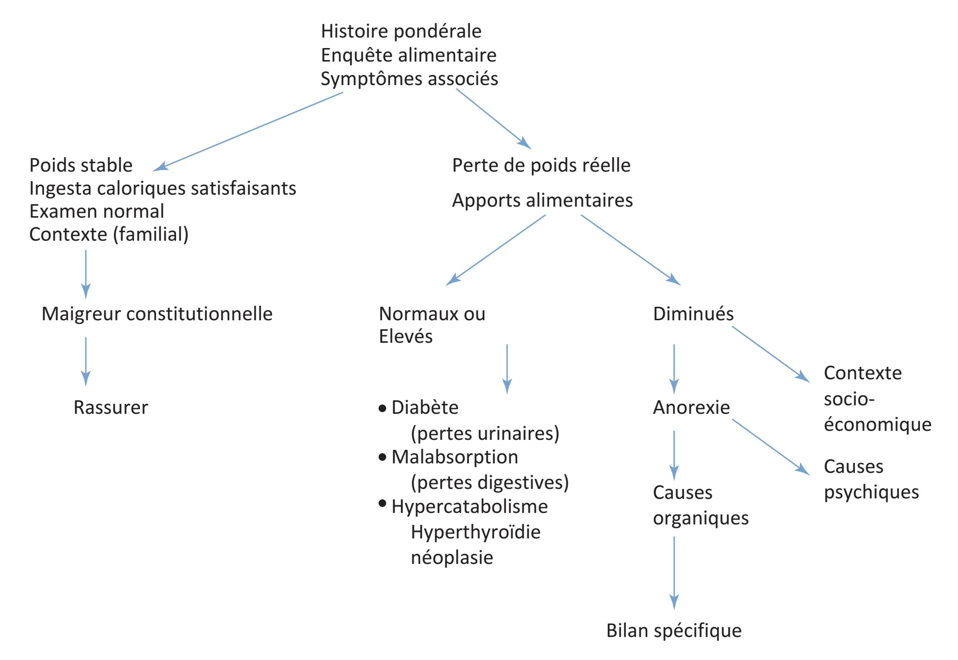


Figure 36.1 Conduite à tenir en cas d'amaigrissement.

Tableau 36.1 Étiologie des maigreurs.

Maigreur constitutionnelle : – histoire pondérale – stabilité – amaigrissement paraphysiologique : personnes âgées
Troubles du comportement alimentaire : interrogatoire alimentaire
Amaigrissement iatrogène : caféinisme, tabagisme, éthylisme, médicaments
Amaigrissement avec alimentation conservée – hypercatabolisme : maladies endocriniennes (hyperthyroïdie) – métabolique : diabète décompensé – malabsorption – affections digestives : pancréatite chronique, MICI, maladie cœliaque, grêle court, etc.
Amaigrissement d'accompagnement : – agression métabolique – maladies infectieuses, neurologiques – défaillances viscérales chroniques – maladies inflammatoires systémiques – cancers – maladies psychiatriques

secondaire chez une femme jeune, un poids stable et des ingesta énergétiques satisfaisants. L'interrogatoire précise que le poids est stable depuis l'adolescence avec des fluctuations minimes liées au contexte physiologique (grossesse) ou psychosocial. Cette maigreur s'inscrit parfois dans un continuum : à un faible poids de naissance répondent une courbe pondérale inférieure à la norme au cours des premiers mois puis un développement trophique caractérisé par une faible adiposité conférant un morphotype d'autant plus particulier durant l'enfance que la croissance osseuse se fait normalement. Il existe parfois un contexte de maigreur familiale.

Les patients présentant une maigreur constitutionnelle n'ont pas d'anomalie hormonale ; le bilan thyroïdien et gonadotrope est normal pour l'âge et le sexe. Il n'existe pas de troubles psychiques ni de pathologie médicale associée. Toutefois, les maigreurs constitutionnelles ont en commun avec les maigreurs secondaires chroniques d'avoir une masse osseuse abaissée avec un remodelage osseux normal.

L'exploration du métabolisme énergétique n'explique pas la maigreur constitutionnelle : la balance énergétique est équilibrée ce qui permet le maintien d'un poids stable. Un déterminisme génétique est probable.

Le **diagnostic** de maigreur constitutionnelle est fondé sur l'historique du poids et sur la constatation d'une maigreur généralisée portant sur le seul pannicule adipeux avec une musculature normale en l'absence de troubles psychiatriques. Encore faut-il s'assurer qu'il n'existe pas de troubles du comportement alimentaire déniés ou de mystification (consommation subreptice de diurétiques et de laxatifs). Les examens complémentaires sont généralement inutiles sauf en cas d'aggravation récente, ce qui incite à rechercher une malabsorption (maladie cœliaque, maladie inflammatoire clinique de l'intestin [MICI]) ou une maladie intercurrente. Exceptionnellement, la maigreur constitutionnelle associée à un hyperstaturisme peut évoquer une maladie de Marfan.

L'interrogatoire alimentaire, indispensable, conclut à une alimentation paradoxalement riche et variée avec des apports énergétiques comparables sinon supérieurs à ceux de la population générale.

Maigreur constitutionnelle du sujet âgé. Le grand âge s'accompagne d'un amaigrissement progressif avec appétit conservé et sans pathologie intercurrente significative. Cet amaigrissement paraphysiologique lié à l'âge ne comporte aucune anomalie biologique. Après une surveillance de principe, il est possible de conclure à un équivalent de maigreur constitutionnelle installée tardivement. Ce cas de figure n'est pas rare après 75 ans. Toutefois cette maigreur constitutionnelle acquise risque de fragiliser et de

Encadré 36.2 **La sarcopénie de la personne âgée**

La diminution de la masse musculaire imputable au processus de vieillissement normal peut être au premier plan en cas d'apports insuffisants. La perte de poids peut être transitoirement et partiellement masquée par le maintien de la masse grasse viscérale et sous-cutanée à un niveau relativement stable. La diminution de la masse musculaire est associée à une altération musculaire fonctionnelle : diminution du nombre et de la taille des fibres, perte préférentielle de fibres de type II, réduction de la capacité de synthèse protéique et moindre performance des fonctions mitochondriales. Il en résulte une sarcopénie qui peut s'installer en dépit d'une stabilité relative du poids. Cette « maigreur musculaire » est souvent méconnue alors qu'elle altère les capacités de mobilisation, la qualité de vie et expose à un risque accru de chutes.
Sa prise en charge précoce repose sur un programme d'activité physique pour lutter contre la sédentarité et sur des apports protéiques majorés (1 g/kg de poids) à défaut de pouvoir administrer facilement des acides aminés qui favorisent la synthèse protéique comme la leucine ou la citrulline.

favoriser une authentique dénutrition, à l'occasion d'une agression métabolique banale (hospitalisation pour maladie aiguë, geste chirurgical…), ou d'induire une sarcopénie (encadré 36.2).

Maigreurs secondaires

L'amaigrissement acquis est un signe d'appel fréquent dans un grand nombre de situations pathologiques. Il peut être annonciateur d'un état de dénutrition. Il est la conséquence de nombreuses étiologies somatiques ou psychiatriques.

Les principales causes d'amaigrissement sont :

- les **troubles du comportement alimentaire** : l'anorexie mentale, l'anorexie-boulimie, l'hyperactivité physique, certaines maladies psychiatriques (hyperexcitabilité et états d'agitation ou de déambulation) ;
- l'**amaigrissement avec alimentation conservée et/ou hypercatabolisme** :
  - les affections endocriniennes ou métaboliques : l'hyperthyroïdie qui est au premier plan, le diabète insulinoprive décompensé et moins souvent l'hyperparathyroïdie primaire avec polyuro-polydipsie et le phéochromocytome (les catécholamines sont lipolytiques),
  - le caféinisme et le tabagisme,
  - les affections digestives avec malabsorption (maladie cœliaque), toutes les MICI, la pancréatite chronique ;
- les **amaigrissements d'accompagnement d'une pathologie évolutive** : toutes les maladies viscérales graves peuvent être à l'origine d'un amaigrissement qu'il s'agisse de maladies aiguës ou chroniques et notamment d'insuffisance cardiaque, hépatocellulaire, respiratoire ou rénale. Une agression métabolique aiguë, un cancer, les maladies infectieuses (notamment le sida), certaines maladies neurologiques (SLA, maladie de Parkinson), l'alcoolisme chronique et les toxicomanies sont des pourvoyeurs d'amaigrissement associés à une anorexie ;
- l'**amaigrissement d'origine iatrogène** ne doit pas être méconnu. Il est favorisé par la polymédication chez les personnes âgées responsables entre autres de dysgueusie. Il peut s'exercer par un effet direct ou par l'intermédiaire de troubles digestifs (metformine, digitaliques, AINS…).

Dans quelques cas, l'amaigrissement isolé reste de cause indéterminée en dépit d'investigations bien menées. Dans ces cas, une surveillance est nécessaire avant de conclure à un équivalent de maigreur constitutionnelle.

Diagnostic différentiel

- **Amaigrissement factice** : affirmé sans preuve factuelle ou amaigrissement volontaire présenté comme spontané.
- **Lipoatrophie** : la lipoatrophie entre dans le cadre des lipodystrophies dont certaines sont primitives et d'autres acquises. Diffuses ou partielles, il ne s'agit en aucun cas d'un amaigrissement mais d'une absence focalisée ou généralisée de tissu adipeux qui peut d'ailleurs être paradoxalement liée à une hypertrophie d'autres dépôts adipeux. Les formes liées aux traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH sont de loin les plus fréquentes. Elles donnent un aspect émacié du visage caractéristique pouvant être confondu avec une maigreur.

Traitement d'un amaigrissement

Les mesures thérapeutiques sont d'efficacité inégale. Indispensables et performantes en cas de maigreur secondaire et d'amaigrissement afin de lutter contre la dénutrition, elles sont souvent vaines et décevantes (quoique théoriquement possibles) dans la maigreur constitutionnelle.

Maigreur constitutionnelle

La prise en charge thérapeutique est souvent illusoire en dehors de la correction de grossières erreurs diététiques mises à jour lors de l'enquête alimentaire ou de situations à risque consolidant la maigreur comme le tabagisme, le caféinisme ou l'excès d'activité physique.

En cas de maigreur constitutionnelle, il est inutile de soumettre les patients à un régime hyperénergétique contraignant après s'être assuré que les apports alimentaires sont satisfaisants. La prescription de compléments vitaminiques ou minéraux n'est pas recommandée.

Au-delà des conseils nutritionnels de même nature que ceux préconisés dans la population générale, des collations sont possibles surtout lorsque le patient décrit une satiété rapide. La pratique d'une activité physique régulière reste recommandée.

Mieux vaut s'abstenir de toute prescription ou conseil alimentaire voué à l'échec en l'absence de demande bien caractérisée et insistante. Il convient de rassurer en informant le sujet de ce qu'une maigreur constitutionnelle n'expose pas à un risque pour la santé et que le bénéfice pondéral est aléatoire compte tenu des contraintes.

Lorsque le désir de prendre du poids persiste, il faut se résoudre à proposer un régime hypercalorique, hyperglucidique et hyperlipidique en surveillant ses conséquences biologiques éventuelles (bilan métabolique sanguin). Une telle suralimentation est obtenue par une augmentation de la consommation de féculents et de céréales (pâtes notamment) avec un assaisonnement-enrichissement lipidique (sauces) et un apport de glucides d'absorption rapide. L'institution de collations le matin, l'après-midi et en soirée est discutée au coup par coup. Quelques moyens permettent d'accroître les apports caloriques sans trop de contraintes : usage de préparations caloriques semi-liquides à base de glucides et de lipides, compléments nutritifs oraux du commerce, boissons dites de l'effort, lait concentré sucré, etc.

La pharmacothérapie est décevante. Les moyens médicamenteux sont sans intérêt validé au long cours et non dénués d'inconvénients. Les orexigènes tels que la Périactine® sont *a priori* sans intérêt chez des sujets n'ayant pas d'anorexie. Les anabolisants à base d'androgène, d'efficacité incertaine, exposent à un risque de virilisation chez la femme et l'enfant. Les anabolisants à base d'acide aminé comme le Cétornan® n'ont pas été validés dans cette indication. L'administration de faibles doses d'insuline avant la prise d'un repas hyperénergétique permet une prise pondérale transitoire mais cette pratique n'est pas recommandable en raison des risques d'hypoglycémie.

Au total, en dehors de la correction de grossières erreurs alimentaires et du style de vie, il n'existe pas de moyens raisonnables et efficaces pour augmenter le poids dans la maigreur constitutionnelle.

Maigreur secondaire et amaigrissement

La correction de la dénutrition avec reprise pondérale est capitale car elle permet d'améliorer le pronostic de nombreuses maladies. Le traitement de la maladie causale de la maigreur, lorsqu'il est possible, est capital mais cet objectif n'est pas toujours réaliste ou peut être décalé dans le temps.

Il est alors nécessaire de recourir à différentes solutions d'assistance nutritionnelle de façon graduelle et adaptée au degré d'anorexie, aux capacités d'ingestion et d'absorption et à l'état de conscience. Les différents moyens à discuter au cas par cas sont les suivants :

- l'**enrichissement alimentaire** : gâteau de semoule riche en protéines, mélange semi-liquide à base de jambon, préparation liquide enrichie en Alburone®, collations hyperprotidiques, etc., adjonction de crème, œuf (« lait de poule ») ou farine aux repas, parsemer le plat de fromage râpé par exemple. Les petits moyens de supplémentation ou de fortification énergétique et protéique ne sont pas à dédaigner ;
- les **compléments nutritionnels oraux** : ils sont à associer au régime habituel et à proposer au patient à distance des repas pour ne pas interférer avec la prise alimentaire habituelle, en variant les arômes pour ne pas se lasser ;
- la **nutrition entérale**. Cette voie doit être privilégiée dès qu'elle est possible lorsque le tube digestif est fonctionnel ;
- la **nutrition parentérale** en cas de nécessité seulement (tube digestif non fonctionnel) ;
- la **prise en charge psychiatrique** et une approche cognitivo-comportementale ont une place de choix en cas d'anorexie mentale ou d'anorexie d'origine psychique.

Bibliographie

Cruz-Jentoft AJ, Bayens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia : European Consensus on definition and diagnosis in older people. Age Aging 2010 ; 39 : 412–23.

Galusca B, Zouch M, Estour B. Constitutional Thinness : Unusual Human Phenotype of Low Bone Quality. J Clin Endocrinol Metab 2008 ; 93 : 110–7.

Leduc D, Rouge P, Rousset H, et al. Étude clinique de 105 cas d'amaigrissement isolé en médecine interne. Rev Med Int 1988 ; 9 : 480–6.

Chapitre 37

Obésité : diagnostic, enjeux et prise en charge

PLAN DU CHAPITRE

L'obésité est une maladie chronique, multifactorielle, d'évolution spontanément défavorable, de plus en plus fréquente chez l'adulte et l'enfant. Elle a été reconnue grande cause nationale en 2011 en raison de son impact en santé publique. Elle est définie par une augmentation de la masse grasse résultant d'un défaut de régulation de l'équilibre énergétique. Il s'agit d'une maladie à part entière qui altère la qualité de vie, et est à l'origine de complications somatiques, psychologiques et sociales. Sa prise en charge, difficile, doit s'inscrire dans la durée. Le médecin de famille est en première ligne pour la prévenir et la traiter.

Épidémiologie

Les pays industrialisés connaissent tous une forte progression de l'obésité. Dans l'Union européenne, on estime que 35,9 % des adultes sont en surpoids et que 17,2 % sont obèses.

En France, la prévalence de l'obésité des adultes est passée de 8,6 % en 1997 à 15,0 % en 2012 (enquêtes déclaratives ObÉpi). Parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, il y a eu une augmentation du tour de taille (+ 5,3 cm en 15 ans). Cet accroissement s'observe à tous les âges et à un rythme comparable. Il n'est donc pas lié seulement au vieillissement de la population.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité touche tous les milieux sociaux, mais les écarts se sont creusés entre agriculteurs, catégorie la plus touchée par l'obésité, les cadres et les professions intellectuelles supérieures, catégories les moins touchées. Le niveau d'études et le niveau de revenus influencent le risque d'obésité qui devient peu à peu un marqueur de faible niveau de vie.

Le coût associé à l'obésité en France est estimé à 15 milliards d'euros. La consommation totale de soins et de biens médicaux d'un sujet obèse est deux fois plus importante que celle d'un sujet de poids normal.

La fréquence de cette véritable maladie et son coût en font un problème majeur de santé publique à l'origine de plusieurs mesures gouvernementales.

Mécanismes physiopathologiques et déterminants environnementaux

L'obésité est une maladie hétérogène dont l'origine est habituellement multifactorielle. Elle résulte d'une interaction entre l'environnement, le comportement (alimentaire) et les conditions socioéconomiques chez des sujets ayant une prédisposition variable à prendre du poids. L'obésité est toujours la résultante d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Les facteurs susceptibles de prendre en défaut le système de régulation énergétique, la prise alimentaire et les dépenses (métabolisme de repos, thermogenèse alimentaire, activité physique et travail) s'inscrivent dans une échelle de causalité allant de l'anomalie d'un seul gène (l'exceptionnelle obésité monogénique) à des formes purement comportementales.

Aspects génétiques

L'obésité est considérée comme la résultante d'une interaction des 3 S (suralimentation, sédentarité, stress) avec plusieurs gènes de susceptibilité, ce qui explique une bonne part de l'inégalité des mangeurs et la fréquence des obésités familiales dont on discute souvent du caractère acquis ou inné. Après ajustement sur le poids, la taille, l'âge et le sexe, les dépenses énergétiques de repos varient de ± 400 kcal/j d'une famille à l'autre. Il existe également une ressemblance intrafamiliale pour les capacités d'oxydation lipidique, les comportements socioculturels, alimentaires et le niveau d'activité physique.

On estime que 30 à 70 % de la variation du poids sont déterminés par des facteurs génétiques. Un grand nombre de gènes et polymorphismes génétiques ont été testés. Il existe plus de 60 gènes concernés dont certains favorisent la prise de poids dans un environnement donné et d'autres la survenue de complications. Il est vraisemblable que des phénomènes épigénétiques, correspondant à des modifications de l'expression des gènes transmissibles, surviennent dans des conditions particulières de l'environnement fœtal (diabète gestationnel, hypotrophie fœtale par exemple) ou postnatal. Ils contribuent à la programmation de l'obésité en modifiant le rendement métabolique.

- L'**obésité monogénique** induite par l'anomalie d'un seul gène est exceptionnelle. Elle doit être suspectée en cas d'obésité précoce et sévère, en cas de perturbation sévère du comportement alimentaire ou en cas de consanguinité. En dehors de syndromes génétiques rares comme le syndrome de Prader-Willi ou de Bardet-Biedl, les mutations du récepteur à la mélanocortine de type 4 ou de la leptine sont les causes les plus fréquentes d'obésité monogénique chez l'homme.
- Les **formes polygéniques** correspondent à l'obésité commune. De nombreux variants et de nombreux gènes sont concernés mais l'effet individuel de chaque variant est faible et s'exprime à la faveur d'un environnement permissif. Dans le futur, l'identification des variants génétiques devrait permettre de déterminer la prédisposition d'un individu à prendre du poids ou à présenter des complications selon le contexte environnemental.

Le métagénome de l'organisme, composé à la fois du génome humain et de celui des trillions de microorganismes de la flore intestinale, semble jouer un rôle physiopathologique. Plusieurs études récentes suggèrent que la composition du microbiote intestinal est à même de moduler l'extraction énergétique à partir des aliments. Celle-ci serait augmentée chez les obèses dont la flore comporte une augmentation du rapport des bactéries Firmicutes/Bacteroides.

Déterminants environnementaux

Les modifications des habitudes de vie liées aux changements de l'environnement contribuent à modifier l'équilibre énergétique au profit de l'augmentation des réserves énergétiques et du poids. L'environnement occidental actuel est obésogène.

Les **apports énergétiques**, tant quantitatifs que qualitatifs, sont un déterminant essentiel de la régulation pondérale. La disponibilité des aliments, l'augmentation de la taille des portions et de leur densité énergétique (contenu calorique par gramme d'aliment ingéré) favorisent l'augmentation des apports énergétiques. L'offre alimentaire est devenue considérable et pressante. Les denrées manufacturées souvent riches en graisses et en sucre ont une valeur énergétique élevée (contenu calorique par gramme d'aliment ingéré). Cette notion est particulièrement importante puisque le poids d'aliments consommés par une même personne est reproductible d'un jour à l'autre. Il est donc aisé d'augmenter les apports énergétiques quotidiens sans augmenter le poids des aliments ingérés en consommant des aliments à forte densité énergétique. L'évaluation des apports alimentaires des sujets obèses est d'ailleurs marquée par une tendance à la sous-évaluation des consommations alimentaires qui rend probablement compte de l'apparente contradiction entre la diminution des apports énergétiques moyens déclarés et l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population générale.

Un **comportement sédentaire** et/ou une diminution de l'activité physique entraînent une diminution des dépenses énergétiques des 24 heures. Les activités quotidiennes telles que la marche ou la pratique de la bicyclette pour rejoindre le lieu de travail sont inversement associées au gain de poids. La prévalence de l'obésité augmente au prorata de la diminution du nombre de pas journaliers.

Les **déterminants psychologiques** : les contraintes professionnelles, le stress de la vie moderne, l'intrusion des écrans cathodiques jusque sur le lieu du repas, la restauration rapide ou collective, la perte des valeurs traditionnelles sont autant de facteurs contribuant à la **déstructuration alimentaire** auxquels s'ajoutent des **facteurs socioéconomiques**. C'est dans les classes sociales défavorisées que la progression de l'obésité est la plus importante.

Parfois les troubles psychologiques induisent une modification du comportement alimentaire favorisant la prise de poids. L'ingestion des aliments apparaît comme une réponse comportementale à un désordre affectif, une anxiété, une émotion. La **restriction cognitive**, définie par une tentative souvent non réussie de perdre du poids par une diminution des apports alimentaires, contribue à l'obésité *via* des épisodes de désinhibition alimentaire entrecoupant les phases de restriction. La restriction cognitive peut être à l'origine d'échecs thérapeutiques ou de **troubles du comportement alimentaire** (boulimie ou frénésie alimentaire).

Certains **médicaments** favorisent une prise de poids ou aggravent une surcharge préexistante : insuline, corticoïdes, neuroleptiques dont tout particulièrement les neuroleptiques atypiques tels que la clozapine, l'olanzapine ou la rispéridone.

Des **facteurs socioculturels** interagissent également avec le risque d'obésité. Il existe par exemple une relation inverse entre le risque d'obésité et le nombre d'espaces verts à proximité du domicile.

Diagnostic et examen de l'obésité

L'IMC (en kg/m^2) est considéré comme la référence internationale pour le diagnostic positif de l'obésité dès lors que le résultat atteint ou dépasse 30 kg/m^2. On distingue l'obésité de grade I à faible risque de complications (IMC < 35 kg/m^2), l'obésité sévère de grade II (IMC entre 35 et 39,9 kg/m^2) et l'obésité morbide ou massive de grade III (IMC > 40 kg/m^2) (figure 37.1). Le surpoids, qui est l'antichambre de l'obésité et de ses complications, peut comporter des anomalies biologiques, voire cliniques, justifiant qu'il soit considéré à l'égal de l'obésité.

Chez l'enfant, on se positionne par rapport aux valeurs de référence de la population indiquées dans le carnet de santé. Un enfant dont l'IMC est supérieur au 97e percentile de la distribution pour une classe d'âge est considéré comme obèse.

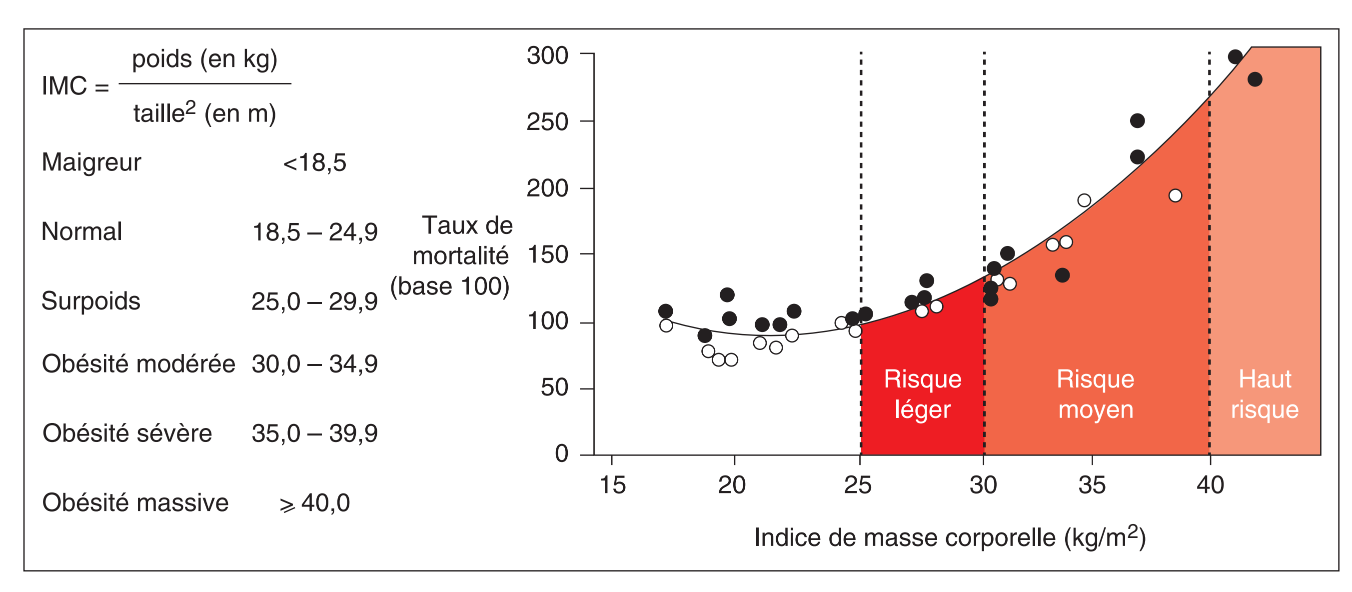


Figure 37.1 **Définitions de l'obésité et risque associé.**

Interrogatoire

L'interrogatoire reconstitue l'histoire pondérale du patient en mettant en exergue la phase de constitution de l'obésité et la phase « statique » durant laquelle le poids s'est stabilisé : âge de début de la prise de poids, évolution récente du poids (stabilité ou phase dynamique de prise ou de perte de poids), contexte familial. L'interrogatoire précise les circonstances favorisant la prise de poids : puberté, grossesses, ménopause, événements de la vie familiale ou professionnelle, prise de médicaments, immobilisation prolongée, arrêt d'une pratique sportive ou sevrage tabagique sont autant de circonstances qui peuvent favoriser la prise de poids.

Le retentissement psychosocial de l'obésité doit être évalué. L'interrogatoire s'attache à préciser la personnalité du patient, son émotivité alimentaire, la facilité avec laquelle il exprime ses sentiments. Les traitements antérieurs à visée amaigrissante sont identifiés tout comme le niveau habituel d'activité physique.

Enquête alimentaire

Une enquête alimentaire par interrogatoire de 24 heures ou par semainier identifie les préférences et les travers alimentaires ainsi que les troubles du comportement alimentaire tout en estimant le niveau des apports énergétiques en dépit des nombreux biais dont est entaché ce type d'enquête.

La signification de la demande de perte de poids est un élément utile à connaître avant d'entreprendre un traitement : motivation somatique, sociale ou de raison.

Les obésités anciennes ayant débuté dans l'enfance, souvent sévères, avec des antécédents familiaux sont habituellement vues à la phase statique lors de l'apparition de complications. L'évolution est souvent péjorative avec une résistance à l'amaigrissement. Les obésités dites psychogènes ou réactionnelles, sans antécédents familiaux, ont une forte composante névrotique mais sont de meilleur pronostic.

Examen clinique

Il doit inclure la mesure du tour de taille qui définit l'obésité viscérale. L'obésité abdominale, tronculaire ou androïde est définie par un tour de taille > 100 cm chez l'homme et > 90 cm chez la femme. Elle s'oppose à l'obésité glutéale ou gynoïde portant sur la partie inférieure du corps. Cette distinction un peu caricaturale a surtout un sens prédictif puisque l'obésité tronculaire favorise davantage les complications cardiométaboliques, respiratoires et le cancer. L'évaluation du risque cardiovasculaire par la mesure du tour de taille est surtout importante dans les obésités de grade I. La pression artérielle sera mesurée idéalement avec un brassard adapté à la circonférence du bras. L'examen clinique est complété par la recherche d'une cause : palpation de la thyroïde, recherche de signes d'hypercorticisme (répartition faciotronculaire des graisses, *buffalo-neck*, vergetures, hypertrichose, acné, érythrose du visage, amyotrophie et finesse de la peau), en sachant bien que seul l'hyperinsulinisme organique responsable de malaises hypoglycémiques constitue une vraie cause endocrinienne d'obésité (voir chapitre 8). Des désordres associés (diabète insipide, hyperprolactinémie, troubles de la mémoire…) peuvent conduire à évoquer une obésité hypothalamique. Un *acanthosis nigricans* signe la présence d'une résistance marquée à l'insuline. La recherche de signe d'apnées du sommeil doit être systématique (ronflements, asthénie et céphalées matinales, agitation nocturne, nycturie, somnolence diurne, troubles de la mémoire et de la concentration).

Examens complémentaires

Ils sont limités et ciblés : glycémie à jeun, bilan lipidique, transaminases, gamma-GT, uricémie, ionogramme sanguin, créatininémie et numération-formule sanguine.

Associé aux données cliniques, ce bilan doit permettre de préciser l'existence d'un éventuel syndrome métabolique qui a une valeur pronostique importante.

La recherche d'une maladie endocrinienne est effectuée selon le contexte clinique tout comme la polygraphie ventilatoire nocturne, l'épreuve d'effort ou l'échographie hépatique.

Complications de l'obésité

L'obésité est associée à une mortalité accrue liée en particulier à une surmortalité cardiovasculaire. Il existe une relation en « J » entre la mortalité et l'IMC dès le seuil de 25 qui s'accroît nettement au-delà du seuil de 30. Cette relation n'est plus retrouvée chez les sujets âgés. Elle est d'autant plus marquée que l'obésité survient plus tôt dans la vie adulte.

La mortalité cardiovasculaire est très nettement majorée par la prédominance viscérale de l'obésité. Tel est le cas également des autres complications métaboliques de l'obésité. Le tableau 37.1 résume les complications de l'obésité dont le traitement doit être intégré dans le projet thérapeutique global. Le tableau 37.2 rappelle les bénéfices escomptés dans l'obésité en cas de perte de poids.

Tableau 37.1 **Obésité et complications.**

Complications	Pourcentage de prévalence attribuable à l'obésité
SAOS	82
Diabète de type 2	61
Cancer de l'utérus	34
Troubles de la vésicule biliaire	30
Arthrose	24
Hypertension	17
Coronaropathies	17
Cancer du sein	11
Cancer du côlon	11

Tableau 37.2 **Bénéfices attendus d'une perte de poids de 10 kg dans l'obésité compliquée.**

	Bénéfices
Mortalité	Baisse > 20 % de la mortalité totale Baisse > 30 % de la mortalité par diabète lié à l'obésité Baisse > 40 % de la mortalité par cancer lié à l'obésité
Pression artérielle	Baisse de 10 mm de Hg de la pression systolique
Diabète	Baisse de 50 % de la glycémie à jeun
Lipides	Baisse de 15 % du cholestérol-LDL Baisse de 30 % des triglycérides Augmentation de 8 % du cholestérol-HDL
Autre	Amélioration de la qualité de vie

Complications cardiovasculaires

La prévalence de l'hypertension artérielle est élevée. Pour chaque augmentation de 5 kg/m² de l'IMC, la pression artérielle systolique augmente de 5,8 mmHg chez l'homme et de 5,2 mmHg chez la femme. Toutefois, l'utilisation d'un brassard de trop petite dimension entraîne une surestimation de la pression artérielle. La perte de poids permet d'espérer une amélioration significative de la pression artérielle avec une diminution de l'ordre de 2 mmHg pour la systolique et la diastolique pour une perte de poids de 1 %. Un traitement médicamenteux est néanmoins souvent nécessaire.

L'incidence des maladies coronariennes et de la mort subite est augmentée au cours de l'obésité avec surcharge adipeuse viscérale. Cette augmentation est constatée dès le stade de surpoids lorsqu'il existe un syndrome métabolique et *a fortiori* en cas de diabète, de dyslipidémie et d'HTA.

L'insuffisance cardiaque est plus fréquente. Conséquence de la coronaropathie et de l'HTA, elle est aussi favorisée par un rôle direct de l'inflation adipeuse.

Les complications phlébologiques sont classiques et se manifestent par des signes d'insuffisance veineuse des membres inférieurs et un risque accru de thrombose veineuse profonde qui ne tient pas qu'aux conséquences mécaniques mais aussi à la thrombophilie associée à l'obésité. L'obésité à répartition gynoïde favoriserait particulièrement les ectasies veineuses alors que l'obésité abdominale viscérale favoriserait la thrombose.

Complications respiratoires

En dehors de la dyspnée qui est un signe fonctionnel fréquent, deux complications méritent d'être mentionnées :

- le **syndrome d'hypoventilation alvéolaire** lié à l'obésité associant hypoxémie et hypercapnie est confirmé par des épreuves fonctionnelles respiratoires et une gazométrie artérielle ;
- le **syndrome d'apnées obstructives du sommeil** a une prévalence de l'ordre de 40 %. Il est souhaitable de le rechercher systématiquement par un questionnaire spécifique et par la recherche de signes d'alerte (ronflements, asthénie matinale, céphalées matinales, agitation nocturne, nycturie, somnolence diurne, troubles de la mémoire et de la concentration). Le diagnostic est confirmé selon besoin par une polygraphie ventilatoire nocturne ou une polysomnographie et l'enregistrement polygraphique. Ce syndrome favorise l'hypoventilation alvéolaire, l'HTA, l'hypertension artérielle pulmonaire, les troubles du rythme avec mort subite et le risque d'accident de la voie publique par baisse de la vigilance.

Complications métaboliques

Les complications métaboliques sont très fréquentes en cas d'obésité viscérale. Il s'agit du diabète de type 2 – dont la prévalence est multipliée par 6 lorsque l'IMC progresse de 18 à 40 kg/m² – et de la dyslipidémie. L'augmentation de

l'IMC de 5 kg/m^2 est associée à une diminution du cholestérol-HDL (− 0,16 mmol/L chez l'Homme) et d'une augmentation du LDL-cholestérol (+ 0,50 mmol/L chez l'Homme). L'hypertriglycéridémie est fréquente. Une perte de poids modérée a un effet bénéfique important sur les perturbations métaboliques.

Complications ostéoarticulaires

L'obésité est une des premières causes d'incapacité par les contraintes mécaniques qu'elle impose aux articulations porteuses. Première cause d'arthrose du genou chez la femme, elle majore aussi le risque de coxarthrose, de lombalgie, de dorsalgie au prorata de l'excès pondéral. Ces complications accroissent la sédentarité et, partant, l'obésité. L'obésité est aussi un pourvoyeur de nécrose aseptique de la hanche chez l'homme. Enfin, elle majore l'impotence et le risque de chute avec rhabdomyolyse chez la personne âgée.

Complications digestives

Le reflux gastro-œsophagien, la lithiase biliaire, la stéatose hépatique et la stéatohépatite sont plus fréquents.

Cancers

L'obésité est associée à un risque accru de cancer colorectal, de la prostate, de l'endomètre, des ovaires et du sein.

Risque opératoire

L'obésité massive pose des problèmes quant à l'abord chirurgical et la prise en charge péri-opératoire et anesthésique et ce d'autant plus qu'existent déjà des complications cardiométaboliques et respiratoires qui sont à rechercher systématiquement. L'hypoxémie positionnelle et le risque de thrombose nécessitent des mesures préventives spécifiques. Le risque d'éventration est également à prendre en compte.

Bien d'autres complications, hormonales, néphrologiques sont attribuables à la présence d'une obésité.

Retentissement psychologique

Le retentissement psychologique de l'obésité est fréquent dans notre société dont les standards de minceur sont volontiers outranciers et relayés au niveau des milieux professionnel et de loisir. Une mauvaise estime de soi, un sentiment d'échec personnel favorisant la dépression, la perception d'une discrimination sociale et professionnelle sont à l'origine d'une altération de la qualité de vie ; ils nécessitent une attention particulière et peuvent, paradoxalement majorer les troubles du comportement alimentaire.

Traitement

Le traitement de l'obésité qui s'inscrit dans la durée va au-delà de la perte de poids. La prise en charge doit prendre en compte les dimensions psychosociales.

Il relève d'une approche multidisciplinaire associant diététique, lutte contre la sédentarité, approche psychologique, traitement médicamenteux et, dans les formes sévères ou compliquées, chirurgie. L'objectif principal est d'obtenir une perte de poids d'au moins 5 à 10 % du poids initial maintenue au long cours afin d'obtenir une amélioration des facteurs de risque et de prévenir les complications. Au-delà de la perte de poids spectaculaire et rapide recherchée par les patients, c'est le long terme qui est visé en prenant en compte la complexité et l'intrication des déterminants physiopathologiques. Le **maintien de la perte de poids** est l'objectif prioritaire mais est le plus difficile à réaliser parce qu'il suppose un changement de comportement. Les résistances métaboliques et psychologiques apparaissent souvent en cours d'amaigrissement et exposent à un rebond pondéral.

Un traitement spécifique des complications est à mettre en œuvre autant que nécessaire mais nombre de complications sont améliorées par une perte de poids de l'ordre de 10 %.

Moyens thérapeutiques

Les conseils alimentaires visant à diminuer les apports énergétiques sont primordiaux. Ils contribuent avec l'activité physique à induire la perte de poids. Les conseils doivent être adaptés aux habitudes et préférences alimentaires et doivent, au même titre que l'activité physique, s'inscrire dans un plan de vie au long cours. La présence de troubles du comportement alimentaire est une cause importante de mise en échec des conseils diététiques. Ils relèvent d'une prise en charge psycho-comportementale et d'une éducation nutritionnelle. L'ensemble des interventions est mis en place progressivement et selon l'IMC, le tour de taille et l'existence de comorbidités en accord avec les recommandations de l'HAS (figure 37.2).

Diététique

L'objectif principal est de diminuer les apports énergétiques pour atteindre les objectifs pondéraux fixés dans une optique médicale plus que cosmétique, sans compromettre l'équilibre alimentaire fondé sur la diversité des aliments consommés (tableau 37.3).

Le succès de la prescription diététique dépend en pratique de la qualité de l'information du patient, de la personnalisation du conseil et d'un suivi de longue durée en ne perdant jamais de vue que la notion de régime est associée à celle de contrainte et de restriction. Il est donc important d'expliquer au patient que la prescription diététique n'est pas synonyme de privation et qu'il est possible de consommer une quantité rassasiante d'aliments en réduisant la densité énergétique des aliments consommés tout en maintenant un certain plaisir gustatif. Les occasions festives ne doivent pas être systématiquement refusées. Cette étape d'information permet au patient de s'approprier les conseils et le libère de l'anxiété et de la contrainte et le met en meilleure disposition pour la poursuite de l'entretien diététique. L'entretien motivationnel améliore la capacité du patient à identifier sa problématique et ses contradictions, ses ambiguïtés et son ambivalence, et permet de construire un projet partagé.

L'analyse des habitudes alimentaires précise les préférences et les pratiques alimentaires (quantités, nature des aliments et des boissons, style culinaire, horaires, contexte

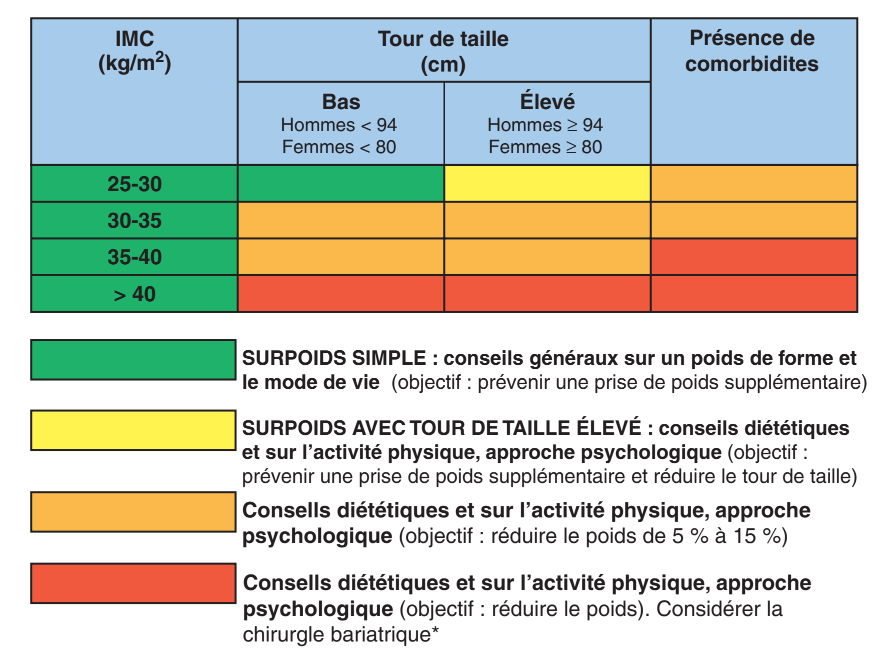


Figure 37.2 Interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités.

Tableau 37.3 **Conseils diététiques généraux (selon la HAS).**

Conseils diététiques
▪ Limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées ▪ Choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), boire de l'eau ▪ Contrôler la taille des portions ▪ Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout (ne pas éliminer les aliments préférés mais en manger modérément) ▪ Manger suffisamment et lentement à l'occasion des repas, ne pas manger debout, mais assis bien installé à une table, si possible dans la convivialité ▪ Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle), ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages entre les repas favorisés par la faim ▪ Rassurer le patient quant à son droit au plaisir de manger, la convivialité des repas est souhaitable
Conseils pour l'acquisition des aliments
▪ Prévoir les menus pour le nombre de convives ▪ Faire une liste de courses ▪ Faire ses courses sans avoir faim ▪ Éviter d'acheter des aliments consommables sans aucune préparation ▪ Apprendre à lire les étiquettes d'information sur les emballages
Conseils pour la préparation des aliments
▪ Cuisiner si possible soi-même ou indiquer clairement les consignes à la personne qui cuisine ▪ Proposer la même alimentation pour toute la famille (seules les quantités vont varier) ▪ Utiliser les produits de saison ▪ Limiter l'utilisation de matière grasse pour la cuisson ▪ Cuisiner des quantités adaptées. Limiter la taille des plats. S'il y a des restes, proposer de les accommoder pour le repas suivant
Conseils pour les repas
▪ Se consacrer au repas, être attentif à son assiette ▪ Prêter attention aux sensations perçues lorsque l'on mange (est-ce acide, amer, sucré, chaud ?) ▪ Servir à l'assiette ; remplir les assiettes avant de les apporter à table (éviter de laisser le plat sur la table). Ne pas se resservir ▪ Déposer les couverts entre chaque bouchée en cas de tachyphagie ▪ Utiliser des assiettes de diamètre standard (ou petit) pour obtenir une taille des portions adaptée
Conseils entre les repas
▪ Proposer aux personnes qui mangent en réaction à des émotions négatives (déception, ennui, nervosité) un comportement incompatible avec le fait de manger comme téléphoner ou se doucher ou faire une promenade ▪ Éviter d'acheter ou stocker en quantité les aliments habituellement consommés lors des prises alimentaires extraprandiales (grignotage) ▪ En cas de perte de contrôle, préférer les aliments à faible densité calorique. Accepter de ne pas se cacher et de prendre le temps de déguster lentement

et environnement, situations déclenchantes d'une prise alimentaire).

Le régime hypocalorique idéal doit permettre une perte de poids prédominant sur la masse grasse sans remettre en cause l'équilibre alimentaire. Son efficacité et sa faisabilité sont à évaluer au cours d'entretiens réguliers avec la diététicienne et le médecin. L'arrêt de la perte de poids correspondant à la phase de stabilisation témoigne d'une adaptation métabolique mais est vécu comme un échec par le patient qui doit être particulièrement soutenu pour l'aider à surmonter ses doutes (encadré 37.1).

Régimes restrictifs

Par principe, il est souhaitable d'éviter les interdits et de préconiser la consommation quotidienne de chacune des grandes classes alimentaires. La réduction de la taille des portions et la substitution par des aliments à densité énergétique réduite (plus de fruits, légumes, céréales complètes et aliments pauvres en lipides) sont les deux piliers des régimes. Une alimentation monotone augmente le risque de déséquilibre nutritionnel et diminue l'observance. Il est souhaitable d'instituer des repas structurés « traditionnels » et de supprimer toute prise alimentaire interprandiale.

Le principe de base est de réduire les apports caloriques d'environ un tiers des dépenses énergétiques totales, soit 500 à 600 kcal/j, ce qui permet d'espérer une perte de poids d'environ 0,5 kg par semaine. Dans le régime dit « hypocalorique standard », la réduction respecte la répartition habituelle des macronutriments (45 à 60 % de glucides, 25 à 35 % de lipides, 10 à 30 % de protéines). Il n'y a pas d'arguments documentés pour faire porter la réduction davantage sur les lipides que sur les glucides mais la prescription diététique est l'occasion d'insister sur la réduction des graisses saturées et sur celle des glucides « rapides ». Tout déséquilibre manifeste, comme cela est le cas de nombre de régimes populaires auto-administrés, est à proscrire. Ce type de régime se rapproche du régime méditerranéen par sa haute teneur en légumes.

Encadré 37.1 **Résistance à l'amaigrissement**

La résistance à l'amaigrissement ne doit pas être confondue avec la phase de stabilisation pondérale qui intervient au décours de toute perte de poids. Elle signe l'incapacité à perdre du poids et traduit habituellement un manque de motivation, un objectif pondéral inadapté aux possibilités du patient, des troubles du comportement alimentaire méconnus ou sous-estimés ou à la non-mise en œuvre réelle des prescriptions par incapacité à changer le mode de vie. Il convient de réévaluer avec empathie tous ces points, de rapprocher les consultations, de renforcer la prise en charge psychologique pour éviter les phénomènes de yo-yo ou la mise en place d'un autorégime ou de stratagèmes dans le but de perdre du poids à tout prix. Il faut rappeler l'intérêt médical d'une perte de poids lente pour un objectif pondéral de – 5 à – 15 % du poids.

Ces préceptes s'appliquent également aux patients qui ont des difficultés à maintenir la perte de poids.

Les modalités générales sont les suivantes :

- suppression des sucres d'absorption rapide : confiseries, chocolat, miel, biscuits, fruits secs, boissons sucrées non édulcorées, sirops, bière, etc.
- limitation de la crème, des plats en sauce et de la charcuterie en dehors du jambon maigre ;
- limitation du beurre et de l'huile ainsi que des fromages à haute teneur en matières grasses ;
- encourager la consommation de poisson, de laitages écrémés ;
- pas de limitation de la consommation de légumes verts et de fibres ;
- maintien d'une consommation régulière mais en quantités contrôlées de produits carnés « maigres », de céréales si possible « complètes » et de féculents et légumineuses ;
- incitation à condimenter pour diminuer l'emploi de matières grasses ajoutées.

Régimes hypocaloriques hypoglucidiques

Les régimes pauvres en glucides et riches en lipides et protéines apportent environ 20 g de glucides par jour. Ces régimes, très populaires et largement médiatisés sont dérivés du régime « Atkins ». Ils préconisent de limiter la consommation d'aliments apportant des nutriments essentiels. Ils sont contraires au concept d'équilibre alimentaire fondé sur la diversité et ne couvrent pas la totalité des besoins nutritionnels. À long terme, leur utilisation expose à une carence en certains micronutriments. La perte de poids rapide qu'ils entraînent satisfait transitoirement les patients mais ne peut satisfaire un médecin soucieux de la santé globale et non seulement de la performance représentée par une perte de poids qui n'est en général que très temporaire et suivie d'un rebond parfois impressionnant. L'exclusion d'aliments comme le pain, le riz, les pâtes, les pommes de terre, le maïs ou les légumineuses ne peut se justifier qu'à court terme, dans les situations médicales exceptionnelles où une perte de poids rapide est souhaitable.

Régimes « basses calories »

L'apport énergétique compris entre 800 et 1 200 kcal/j se situe en dessous des dépenses énergétiques de repos. Ce type de régime peut être réalisé avec des aliments habituels ou faire appel à des substituts de repas. Il ne dispense pas d'une éducation nutritionnelle fondée sur l'équilibre alimentaire et ne peut être que transitoire.

Régimes très basses calories dits VLCD (*very low calorie diet*)

La « diète protéique » qui apporte moins de 800 kcal est à réserver aux situations justifiant une perte de poids pendant une durée limitée. Du fait du risque de carence en macro- et micronutriments, ce type de régime expose au risque de dénutrition et de déminéralisation et habituellement de rebond pondéral.

Activité physique

L'activité physique doit faire l'objet d'une prescription détaillée et attentive : fréquence, durée et intensité. Le principe consiste à lutter contre la sédentarité et à transformer

les inactifs en actifs par un programme structuré adapté aux possibilités du patient. L'activité physique est un acteur du succès de la perte pondérale et joue un rôle important dans l'amélioration de l'estime de soi, dans la correction des anomalies métaboliques (insulino-résistance) et plus encore dans la prévention de la rechute à long terme.

Approche psycho-comportementale

La **prise en charge psychologique** s'inscrit en premier lieu dans le cadre d'une relation médecin-malade empathique, sans culpabilisation et a pour but de mettre en place le soutien psychologique nécessaire à la résolution des nombreux problèmes rencontrés lors de la mise en place de la prescription et des changements qu'elle implique. Elle permet d'atténuer les troubles de l'estime de soi et la détérioration de l'image corporelle. À ce stade, il convient d'identifier les besoins et d'envisager une orientation vers un psychothérapeute en cas de dépression ou de troubles névrotiques caractérisés.

La **thérapie comportementale** ne tient pas lieu de psychothérapie et n'est pas un ersatz de la prise en charge psychologique. Elle utilise des techniques de déconditionnement, de reconditionnement et de restructuration cognitive avec un renforcement de l'estime de soi. Elle prend en compte le comportement global et propose un programme de contrôle des sensations qui précèdent une prise alimentaire fondé sur l'autosurveillance.

La **psychothérapie** est utile pour traiter un syndrome anxiodépressif, des troubles du comportement alimentaire associés à des troubles obsessionnels, et en cas de rechute pondérale itérative.

Les **cures** en établissements spécialisés n'ont d'intérêt que si elles offrent, en plus d'un « cocon » diététique, un reconditionnement à l'activité physique associé à une approche cognitivo-comportementale et à un programme d'éducation thérapeutique.

Traitement pharmacologique

La place des médicaments de l'obésité est des plus restreintes à la suite du retrait de tous les régulateurs de la prise alimentaire… Il ne reste de disponible que l'orlistat (Xénical®, Alli®) qui, en inhibant la lipase intestinale, diminue la digestion et l'absorption des graisses, ce qui réduit d'autant l'apport énergétique au prix, souvent, d'une diarrhée incommodante avec stéatorrhée et de fuites anales chez ceux qui ne restreignent pas suffisamment leurs apports lipidiques, de flatulences et peut-être d'un risque hépatique en phase d'évaluation. Ce traitement à l'efficacité démontrée mais modeste est indiqué en cas d'obésité (ou de surpoids en cas de complications). Il ne doit être prescrit qu'associé à une alimentation à teneur réduite en matières grasses. Des risques d'atteinte hépatique rares mais graves ont été décrits récemment. Les médicaments trouvent une plus juste place dans la correction des facteurs de risque présents ou le traitement des complications de l'obésité (diabète, dyslipidémie, hypertension, hyperuricémie, douleurs, etc.).

Chirurgie de l'obésité

La chirurgie de l'obésité ou chirurgie bariatrique est proposée depuis plus de 50 ans pour le traitement de l'obésité sévère ou compliquée sous des modalités diverses qui ont aujourd'hui atteint leur maturité. Plusieurs études contrôlées ont démontré que cette chirurgie effectuée à bon escient permet, outre une perte de poids importante et durable (au moins 15 % du poids initial pendant 10 ans), une réduction de la mortalité et une amélioration des complications.

Interventions les plus courantes (figure 37.3)

Elle propose soit une réduction du volume gastrique (cerclage, gastrectomie verticale ou *sleeve* gastrectomie), soit une restriction-malabsorption (*by-pass*, ou plus rarement la dérivation biliopancréatique). Le raffinement de ces techniques, la cœliochirurgie et une bonne prise en charge médicale et nutritionnelle en péri-opératoire ont considérablement réduit la morbimortalité des interventions.

La chirurgie doit être proposée par une équipe multidisciplinaire incluant une équipe chirurgicale entraînée et ne doit se concevoir que comme une étape d'un projet thérapeutique global. Les indications de la chirurgie de l'obésité ont fait l'objet de recommandations de l'HAS en 2009. Six conditions sont requises pour bénéficier d'une chirurgie bariatrique :

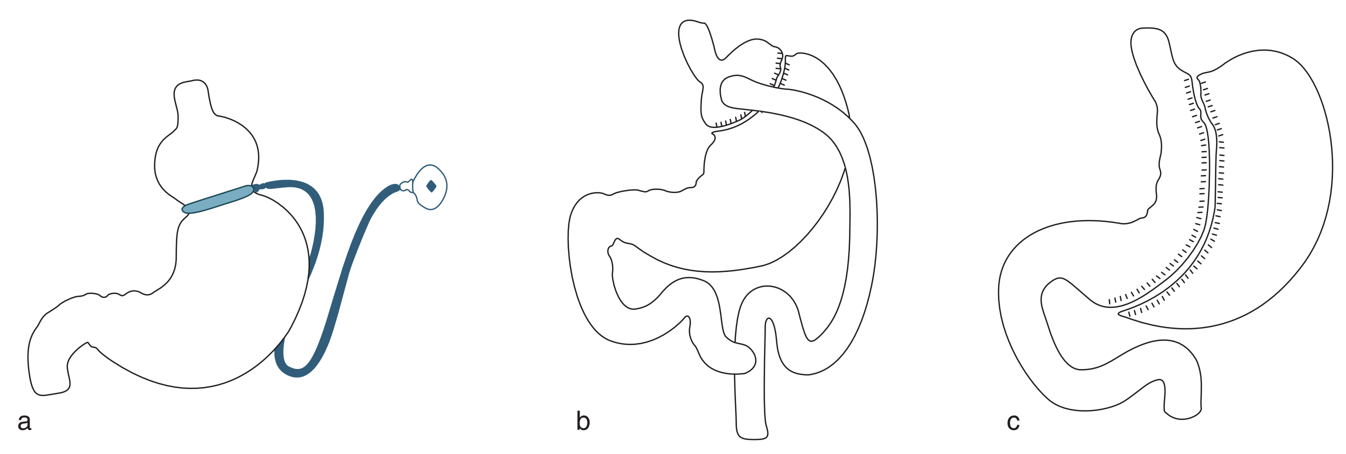


Figure 37.3 Chirurgie bariatrique : les interventions les plus courantes. **a.** anneau gastrique ; **b.** by-pass gastrique ; **c.** *sleeve gastrectomy*.

- présenter une obésité morbide (IMC > 40 kg/m^2) ou sévère compliquée (IMC > 35 kg/m^2 avec au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée par une perte de poids);
- échec d'un traitement conventionnel multidisciplinaire bien conduit pendant 6 à 12 mois;
- bonne information préalable du patient;
- évaluation et accompagnement multidisciplinaire préopératoire pendant plusieurs mois;
- acceptation par le patient d'un projet de suivi postopératoire prolongé;
- risque opératoire acceptable.

Ces conditions sont assorties de contre-indications formelles ou relatives :

- troubles de la personnalité et troubles cognitifs;
- troubles sévères du comportement alimentaire non stabilisés;
- conduite addictive (alcool, drogues et psychotropes);
- contre-indication à l'anesthésie;
- maladies mettant en jeu le pronostic vital;
- absence de prise en charge préalable et incapacité prévisible du patient d'adhérer à un projet médical au très long cours.

Prise en charge et suivi du patient après chirurgie bariatrique

La prise en charge après une chirurgie bariatrique s'intègre dans un programme personnalisé mis en place dès la phase préopératoire par l'équipe qui a posé l'indication opératoire en collaboration avec le médecin traitant. Le risque de complications tardives chirurgicales et nutritionnelles impose un suivi à vie et justifie une supplémentation ou une complémentation nutritionnelle.

Les techniques associant restriction et malabsorption comme le *by-pass* exposent à un risque de carences portant sur le fer, les protéines, le calcium, la vitamine B12 et la vitamine D. Une carence en vitamine B1, plus rare, peut être responsable d'atteintes neurologiques graves parfois irréversibles. Il est d'usage de préconiser un apport polyvitaminique associé à des suppléments en fer, vitamine D (et calcium) et vitamine B12, et d'insister sur l'importance d'une alimentation diversifiée.

La survenue d'une grossesse pose des problèmes spécifiques (encadré 37.2).

Conseils diététiques

En période postopératoire semi-récente, il est impératif d'ingérer des petites quantités en mastiquant longuement, de choisir des aliments solides qui sont plus rassasiants, de réduire le volume des repas (intérêt des petites assiettes), de boire à distance des repas en évinçant pendant 6 mois les boissons gazeuses et d'interrompre la prise alimentaire dès les premières sensations de gêne digestive.

À distance de la chirurgie, il est recommandé de prendre trois repas équilibrés sans grignotage en évitant les aliments liquides ou mixés qui sont digérés trop rapidement. Les repas doivent apporter l'ensemble des classes alimentaires en limitant les portions à l'aide du schéma de la main (voir figure 33.2) et en évitant les pâtisseries, les confiseries, les confitures et les boissons sucrées sous quelque forme que ce soit.

Le suivi clinique est régulier et fondé sur l'évolution de l'IMC, sur le recueil des plaintes et sur l'évaluation des ingesta. Un bilan biologique comportant, outre les grandes constantes, le dosage de l'albumine ou de la préalbumine est utile en cas de suspicion de dénutrition.

Encadré 37.2 Chirurgie de l'obésité et grossesse

L'obésité est tenue pour responsable de 20 % des causes de mort obstétricale. Il est donc souhaitable de traiter l'obésité avant d'envisager une grossesse. La chirurgie bariatrique permet d'obtenir une perte de poids durable qui est associée à une diminution du risque d'HTA gravidique, de prééclampsie et de diabète chez la mère et à une diminution de moitié de la macrosomie. Toutefois, les carences vitaminiques induites exposent à un risque majoré de malformations fœtales. Le taux de césarienne est plus élevé après une chirurgie bariatrique. Des mesures spécifiques doivent donc être envisagées chez une femme enceinte qui a bénéficié d'un tel geste. L'HAS recommande de discuter d'un desserrage de l'anneau gastrique pendant la grossesse bien que la probabilité de glissement de l'anneau ne soit que de l'ordre de 1 %. Une procédure de *by-pass* expose à un risque supplémentaire de hernie interne, d'occlusion, d'invagination et d'ischémie du grêle.

Les mesures de prévention comportent une supplémentation en vitamines D, B12 et en folates ainsi qu'en calcium, l'éviction des boissons gazeuses et la prévention, autant que faire se peut, des vomissements le premier trimestre. Dans tous les cas, la surveillance doit être renforcée.

Chirurgie réparatrice

Celle-ci peut être réalisée au plus tôt 12 à 18 mois après la chirurgie bariatrique chez les patients observants, adhérant au projet thérapeutique médico-diététique post-chirurgical ayant une perte de poids conséquente sans dénutrition.

Conclusion

L'obésité est une maladie particulièrement difficile à traiter à long terme. Le défi actuel est d'enrayer sa progression chez l'enfant et l'adulte par des actions de prévention à l'échelle des populations et des individus. Le Programme national nutrition santé (PNNS), la mise en place de réseaux multidisciplinaires associant éducateurs physiques, diététiciens et psychologues devraient être accessibles aux personnes à risque, à l'instigation du médecin traitant.

Bibliographie

Anses. Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement. Rapport d'expertise collective; 2010. www.anses.fr.

Basdevant A, Guy-Grand B. Médecine de l'obésité. Paris : Flammarion Médecine Science; 2004.

HAS. Obésité de l'enfant et de l'adolescent; recommandations; 2006. www.has-sante.fr.

HAS. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte; 2009. www.has-sante.fr.

HAS. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours; 2011. www.has-sante.fr.

Laville M, Ziegler O, Basdevant A. Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités en France. Cah Nut Diet 1998; 33 : S1–S48.

Ziegler O. Prescrire une modification du comportement alimentaire. Rev Prat 2009; 59 : 48–53.

Chapitre 38

Syndrome métabolique

PLAN DU CHAPITRE

Le syndrome métabolique (SM) ou plurimétabolique, entité clinicobiologique reconnue par l'OMS dès 1998, est l'agrégation de plusieurs anomalies, souvent mineures lorsqu'elles sont considérées séparément, dont l'association expose à un surrisque cardiométabolique selon le principe que le risque d'un ensemble est supérieur à la somme des parties. Le SM est le lit du diabète de type 2 et peut lui être associé.

Définition

La définition du SM n'a cessé d'évoluer au cours des dernières décennies (tableau 38.1). Elle est pragmatique et correspond à la présence simultanée de trois facteurs parmi cinq, toutes les combinaisons étant possibles. C'est celle du NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) qui est la plus utilisée. Celle de l'IDF (*International Diabetes Federation*) s'en distingue par des seuils revus à la baisse pour le tour de taille et pour la glycémie à jeun et par la présence nécessaire d'une obésité viscérale estimée par le tour de taille. D'autres anomalies n'appartenant pas à la définition du SM sont fréquentes : élévation modérée de la CRP ultrasensible qui est le témoin d'une inflammation de bas grade, élévation de l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1) favorisant les thromboses, l'hyperuricémie et la stéatose hépatique. Une définition harmonisée récente met en exergue l'importance du périmètre abdominal. Ces définitions sont fragilisées par l'imprécision et le manque de reproductibilité de la mesure du tour de taille et par le fait que l'impact de chacun des paramètres n'est pas le même au regard du risque cardiométabolique.

Tableau 38.1 **Critères du syndrome métabolique selon les définitions du syndrome métabolique.**

	OMS 1998*	NCEP-ATP III 2001*	EGIR 2002*	IDF 2005**	Consensus d'harmonisation IDF 2009
Obésité (IMC)	> 30 kg/m²	–	–	–	
Rapport taille/hanche	> 0,9 (H) > 0,85 (F)	–	–	–	
Tour de taille (cm)	–	> 102 (H) > 88 (F)	> 94 (H) > 80 (F)	> 94 (H) > 80 (F)	85–102 80–88
Cholestérol-HDL (g/L)	< 0,35 (H) < 0,40 (F)	< 0,40 (H) < 0,50 (F)	< 0,40 (H + F)	< 0,40 (H) < 0,50 (F)	< 0,40 < 0,50
Triglycérides (g/L)	> 1,50	> 1,50	> 1,80	> 1,50	> 1,50
Pression artérielle (mmHg)	> 140/90	> 130/85	> 140/90	> 130/85	> 130/85
Glycémie (g/L)	> 1,10	> 1,10	> 1,10	> 1,00	> 1,00
Insulinémie	> quartile supérieur	–	> quartile supérieur	–	
Microalbuminurie	Oui	–	–	–	

* Présence d'au moins trois paramètres.
** L'obésité abdominale est indispensable et associée avec au moins deux autres paramètres.

Épidémiologie

La prévalence du SM dépend de la définition retenue. L'utilisation de la définition de l'IDF double la prévalence du SM par rapport à celle observée en utilisant la définition du NCEP-ATP III. La prévalence augmente avec l'âge, l'obésité et la sédentarité. En France, où l'on dispose des données de l'étude DESIR, la prévalence du SM est de 17 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes. La présence d'un SM expose les sujets à haut risque cardiovasculaire à un surrisque de mortalité cardiovasculaire d'un facteur 2,5 et de mortalité globale d'un facteur 1,5. De même, la présence d'un SM chez un diabétique de type 2 multiplie par 2 le risque cardiovasculaire par rapport à un diabétique sans SM. Globalement, on estime que la présence d'un SM multiplie le risque cardiovasculaire par 2 et le risque de diabète par 3.

Physiopathologie

Le SM résulte de plusieurs mécanismes où dominent la suralimentation, la sédentarité, le stress psychologique, l'obésité viscérale et l'insulino-résistance (figure 38.1).

La résistance à l'insuline des tissus cibles est l'élément fondateur du SM. Elle s'exprime par une diminution du captage du glucose à l'origine d'une intolérance à la charge glucosée mais aussi par une hyperinsulinémie compensatoire qui freine la lipolyse et favorise la prise de poids.

L'origine de l'insulino-résistance est multifactorielle. La sédentarité diminue la sensibilité à l'insuline en provoquant des modifications anatomiques du tissu musculaire, principal organe cible de l'insuline, et en favorisant la prise de poids. L'excès de tissu adipeux viscéral intra-abdominal joue un rôle majeur : il libère des acides gras qui vont entrer en compétition de substrat avec le glucose au niveau des muscles et produit de nombreuses substances qui s'opposent à l'action de l'insuline telles les cytokines pro-inflammatoires ou la résistine. Le stress psychologique détermine une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec hypersécrétion de glucocorticoïdes à l'origine d'une insulino-résistance hépatique et d'une néoglucogenèse inappropriée. L'activation du système sympathique induit une vasoconstriction hypertensiogène et une lipolyse avec libération en excès d'acides gras libres altérant la sensibilité à l'insuline et la voie de signalisation de l'insuline.

L'hypertriglycéridémie est la conséquence d'une synthèse hépatique accrue secondaire à l'afflux d'acides gras libres provenant du tissu adipeux viscéral et à l'hyperinsulinémie. La diminution du cholestérol-HDL est liée à l'augmentation de la triglycéride lipase stimulée par les acides gras en excès.

Le fait que la restriction énergétique améliore rapidement les anomalies métaboliques du SM avant toute modification corporelle significative plaide en faveur d'un rôle intrinsèque de l'alimentation. La suralimentation est à même d'induire des anomalies métaboliques chez un sujet sain avant tout retentissement significatif sur le poids. L'excès d'apport glucidique favorise la synthèse d'acides gras contribuant à l'hypertriglycéridémie et à l'hyperproduction hépatique de glucose à jeun, conséquence et témoin de l'insulino-résistance hépatique.

L'excès de poids favorise l'installation des composantes du SM mais n'est pas indispensable puisque certains des critères du SM sont décrits chez des sujets dont l'IMC est inférieur à 27 avec une inflation modérée du tissu adipeux, réalisant un syndrome en passe d'être reconnu sous le nom de « *metabolically obese with normal weight* » ou syndrome « d'obèse de poids normal » (encadré 38.1).

Le déterminisme génétique du SM est important soit en termes de susceptibilité, soit en termes de protection vis-à-vis de l'environnement. Ainsi la répartition du tissu adipeux en situation périviscérale lors d'une prise de poids est à forte connotation génétique, de même que la propension à développer une intolérance au glucose ou un diabète. Le SM est une bonne illustration de l'impact du patrimoine génétique

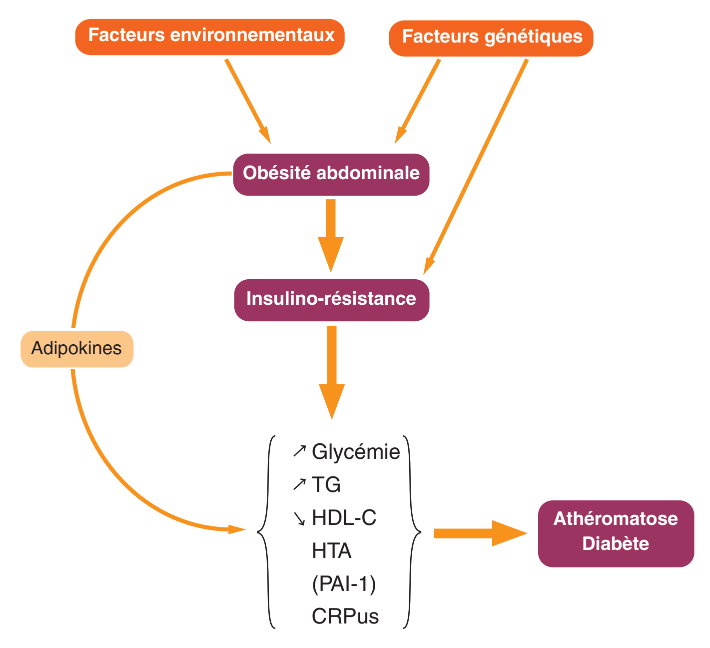


Figure 38.1 Physiopathologie du syndrome métabolique.

Encadré 38.1 Le syndrome des sujets métaboliquement obèses de poids normal

De façon paradoxale, le syndrome métabolique a été décrit chez des sujets de poids normal ou en léger surpoids et s'est avéré corrélé à des anomalies de la composition corporelle ou à une prédisposition génétique aboutissant au concept surprenant et provocateur des « obèses de poids normal ». Ce syndrome illustre l'existence d'un continuum entre le poids normal et le surpoids. Force est d'admettre qu'il existe des sujets de corpulence normale qui sont en réalité métaboliquement obèses avec des traits du syndrome métabolique liés à une augmentation de la masse grasse de localisation viscérale associée à une diminution relative de la masse maigre. D'ores et déjà, on peut se demander dans quelle mesure la masse grasse et sa localisation ne sont pas des indicateurs pronostiques plus pertinents que l'indice de masse corporelle ou même que le tour de taille pour préciser le risque cardiométabolique. Il en résulte que les mesures anthropométriques conventionnelles (poids, taille, tour de taille) devraient être complétées par la mesure de la masse grasse et de sa localisation par l'impédancemétrie pour définir ce syndrome original qui se traduit biologiquement par une intolérance au glucose, une dyslipidémie et une élévation de la CRP ultrasensible témoin d'une inflammation de bas grade favorisée par l'excès de la graisse viscérale.

L'activité physique, les mesures diététiques sont les moyens susceptibles de réduire la masse grasse et d'augmenter la masse maigre et en conséquence de prévenir, de retarder ou de corriger ce syndrome qui souligne combien il est difficile de tracer la frontière entre le normal et le pathologique.

sur la fragilité ou la résistance d'un individu aux modifications de l'environnement. L'héritage progressif d'un « génotype-économe », installé au fur et à mesure de l'histoire du genre humain marquée par une succession d'épisodes de famine devenu obsolète face à l'abondance alimentaire et à l'insuffisance de l'activité physique, explique vraisemblablement l'épidémie mondiale actuelle de SM et d'obésité.

Initiale ou secondaire, l'insulino-résistance se situe au cœur du SM et de ses conséquences sur le risque cardiométabolique en favorisant à la fois le diabète et l'athéromatose.

Diagnostic

L'intérêt clinique du SM est d'aider à l'identification des sujets à risque cardiovasculaire en dépit d'un phénotype hétérogène. L'impact du SM persiste dans l'HTA, dans l'obésité et dans le diabète. La recherche d'un SM fait partie de l'évaluation du risque cardiométabolique chez tout individu porteur de l'une de ces maladies et en cas de présence de l'une ou l'autre des anomalies constituantes.

- La **mesure du tour de taille** (TT) devrait faire appel à un examen standardisé. La mesure standardisée se fait à l'aide d'un mètre-ruban à la fin d'une expiration d'amplitude normale après avoir dégagé l'abdomen de tous vêtements, le patient étant en position debout, les bras pendants. La signification de cette mesure, *a priori* simple, est pénalisée par l'absence de consensus quant à la meilleure méthode de mesure. Pas moins de quatorze méthodes de mesure du TT, variant selon le site entre la dixième côte et la crête iliaque ont été décrites. La mesure à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque a été préconisée par l'OMS alors que le NIH recommande la mesure au bord supérieur de la crête iliaque (figure 38.2).

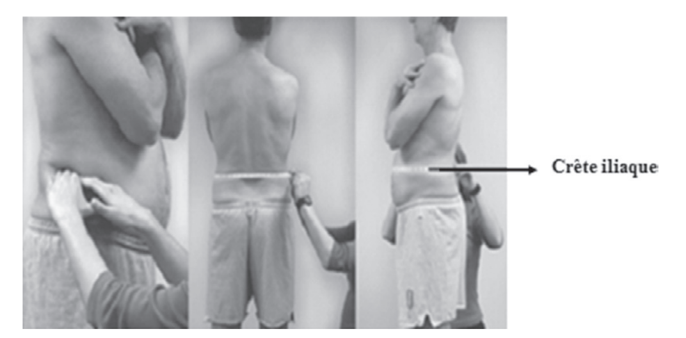


Figure 38.2 Mesure du tour de taille. *Source : F Luca, JL Schlienger, Médecine des maladies métaboliques, 2010.*

- Le **bilan biologique** comporte un bilan lipidique et un dosage de la glycémie à jeun. Il n'y a pas lieu de doser l'insulinémie. Le taux d'HbA1c peut être dosé en cas de glycémie limite. La microalbuminurie peut contribuer à évaluer le risque. Le bilan hépatique est volontiers perturbé et traduit l'existence d'une stéatohépatite qui peut être considérée comme un satellite du SM. Il en est de même de l'hyperuricémie qui est fréquente.

In fine, le diagnostic de SM comporte de façon quasi nécessaire une augmentation du tour de taille associée à deux anomalies parmi les suivantes : pression artérielle > 130/80, glycémie > 1,00 g/L (ou 1,05 g/L), triglycérides > 1,50 g/L, HDL-cholestérol < 0,40 g/L chez l'homme et < 0,50 g/L chez la femme.

Traitement

La stratégie de prise en charge suppose une identification précoce du SM et une modification des habitudes de vie en gardant à l'esprit que la prévention de l'obésité et la lutte contre la sédentarité sont à même d'améliorer la plupart des composantes du SM. La prévention et le traitement global sont préférables au traitement spécifique des anomalies. Le traitement hygiéno-diététique est préférable de principe au traitement pharmacologique.

Principes hygiéno-diététiques

Une alimentation équilibrée avec un apport énergétique adapté au poids ainsi qu'une élévation du niveau d'activité physique constituent les bases de la prévention et du traitement du SM comme l'ont suggéré, sinon démontré, plusieurs études d'intervention. L'activité physique permet d'améliorer la composition corporelle, de renforcer les régimes et d'améliorer l'insulino-résistance par la perte de poids, l'augmentation de l'expression des transporteurs de glucose GLUT4 et l'augmentation de nombre de capillaires musculaires. Dans la *Finnish Diabetes Prevention Study* ou dans le *Diabetes Prevention Program* comportant nombre de sujets répondant aux critères du SM, le risque de développer

un diabète patent était nettement réduit par l'activité physique et la perte de poids. S'il n'existe pas à ce jour d'étude prospective randomisée démontrant de façon formelle que la modification des habitudes de vie prévient l'apparition du SM, il est établi que la correction des anomalies métaboliques chez des individus à haut risque de diabète de type 2 est assortie d'un bénéfice cardiométabolique.

La perte de poids est indispensable, et efficace même si elle est modérée. Elle améliore la sensibilité à l'insuline – tout comme l'activité physique – puisqu'elle se fait principalement aux dépens de la graisse viscérale. La prescription d'une alimentation hypocalorique avec une faible densité nutritionnelle et une faible charge glycémique est un préalable susceptible d'être aménagé par des prescriptions plus spécifiques. L'apport lipidique ne devrait pas dépasser 30 % de l'apport énergétique, la diminution portant prioritairement sur les AG saturés. Un apport élevé d'AG mono-insaturés (15 à 20 %) est associé à une diminution de la glycémie postprandiale, à une réduction de la triglycéridémie et à une augmentation du cholestérol-HDL (tableau 38.2). La part des glucides reste discutée. Un apport glucidique trop élevé – en cas de régime très hypolipidique – a l'inconvénient de stimuler la synthèse hépatique des VLDL et des triglycérides. La formule à recommander est celle d'un apport glucidique de l'ordre de 50 à 55 % obtenu à partir de glucides à faible index glycémique associés à un apport conséquent en fibres grâce à la consommation de céréales complètes, de fruits et légumes et de légumineuses.

Les principes nutritionnels pour la prévention cardiovasculaire trouvent leur place ici : consommation de fibres, d'antioxydants (caroténoïdes, phytostérols, fruits et légumes, huile d'olive) et consommation modérée et régulière d'alcool. Ils sont assortis d'une activité physique régulière sous la forme d'une lutte contre la sédentarité car l'exercice physique améliore la plupart des composantes du SM.

Tableau 38.2 **Propositions diététiques à opposer aux composantes du syndrome métabolique.**

Syndrome métabolique	Mesures diététiques
Obésité abdominale	Régime hypocalorique Lutte contre la sédentarité
HTA	Réduction pondérale Régime riche en fruits et légumes, en produits laitiers allégés Réduction des apports sodés
Hyperglycémie	Alimentation à faible index et charge glycémique, fibres Réduction pondérale
Hypertriglycéridémie	Alimentation à faible charge glycémique AG n-3 (poisson, huile de colza)
Cholestérol-HDL bas	AG mono-insaturés Alcool (?)
Insulino-résistance et athérogenèse	Alimentation se rapprochant du style méditerranéen Réduction pondérale

Médicaments

Plusieurs agents pharmacologiques sont à même d'améliorer les paramètres constitutifs du SM lorsque les moyens hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisants. Toutefois, en France, aucune molécule ne comporte d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter le SM *stricto sensu*.

Les molécules insulino-sensibilisatrices (metformine) occupent une place de choix en raison du rôle central de l'insulino-résistance dans la physiopathologie du SM et de ses complications. La metformine a fait la preuve de son efficacité pour prévenir la conversion d'une intolérance au glucose en diabète de type 2 chez des patients en surpoids ou obèses.

La correction des autres composantes du SM peut nécessiter la prescription de molécules spécifiques. Il en est ainsi de l'obésité ou du surpoids (IMC > 30 ou IMC > 27 en cas de complications) dont la gestion nutritionnelle peut être facilitée par la prescription. Le traitement de l'hypertension artérielle (au seuil conventionnel de 140/90 mmHg) relève d'un traitement faisant appel prioritairement à la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'autant qu'ils améliorent modérément la sensibilité à l'insuline. Quant aux dyslipidémies, les recommandations incitent à corriger d'abord le cholestérol-LDL s'il est élevé en utilisant des statines. Dans un deuxième temps, il convient de prendre en compte les taux des triglycérides dont les anomalies relèvent d'un traitement par fibrates dont le bénéfice dans les situations d'insulino-résistance a été démontré.

Au total, l'attitude préconisée par la tutelle, qui précise des seuils d'intervention dans le cadre strict des AMM des composantes du SM sans reconnaître l'existence du SM lui-même, pourrait laisser la place à une attitude plus interventionniste. Celle-ci aboutirait à l'association systématique de traitements correcteurs de l'obésité et de l'insulino-résistance aux traitements des éléments du SM présents et du risque auquel expose le SM (antiagrégants plaquettaires, IEC et statines). Les mesures hygiéno-diététiques restent en première ligne, même lorsque l'approche pharmacologique paraît justifiée.

Bibliographie

Alberti KGMM, Eckel RM, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the IDF task force on epidemiology and prevention. Circulation 2009 ; 120 : 1640–5.

De Lorenzo A, et al. Normal weight obese syndrome : early inflammation. Am J Clin Nutr 2007 ; 85 : 40–5.

Reaven GM. The insulin resistance syndrome : definition and dietary approaches to treatment. Annu Rev Nutr 2005 ; 25 : 391–406.

Sadikot SM, Misra A. The metabolic syndrome : an exercise in utility or futility ? Clinic Res & Reviews 2007 ; 1 : 3–21.

Troubles du comportement alimentaire

PLAN DU CHAPITRE

Les troubles du comportement alimentaire ou troubles des conduites alimentaires (TCA) sont des affections fréquentes, chroniques et souvent graves. Ils sont définis par l'association de perturbations du comportement alimentaire, de troubles de la perception de l'image corporelle et d'obsessions quant au poids et à l'alimentation. Leur fréquence augmente dans les sociétés à haut niveau de vie parallèlement aux comportements de restriction suscités par le désir de minceur imposé par la pression sociale. Ils doivent être reconnus précocement car ils sont responsables de souffrance psychologique et, parfois, de complications somatiques.

Le désordre du comportement alimentaire est habituellement une réponse répétitive, univoque et systématique à une situation de mal-être, de mésestime de soi, de dépression ou de restriction chronique. Ce n'est que très exceptionnellement que les troubles sont liés à une atteinte organique (lésion hypothalamique).

Épidémiologie

La prévalence des TCA, tous types confondus, est de plus de 4 % en France avec un pic chez les adolescents et les femmes jeunes. Elle atteint jusqu'à 14 % lorsque les TCA sont recherchés de façon systématique dans les populations à risque à l'aide d'outils tels que le questionnaire Scoff (tableau 39.1). L'hyperphagie prime largement sur l'anorexie ou la boulimie.

Anomalies de la prise alimentaire : définitions

Les symptômes sont classés selon qu'ils augmentent ou diminuent l'ingestion des aliments.

Apports excessifs

- **Hyperphagie** : c'est l'augmentation des apports caloriques durant le repas par augmentation de la faim et de l'appétit ou par une sensation de rassasiement insuffisante ou retardée.
- **Tachyphagie** : c'est la vitesse excessive de la prise alimentaire qui favorise la consommation de portions trop importantes.
- **Grignotage** : c'est l'ingestion répétée de divers aliments en dehors d'un repas et en dehors d'un contexte de faim. Ce comportement passif, très fréquent, souvent associé à l'ennui, ne génère guère de culpabilité. La prise alimentaire est ressentie comme agréable et compensatrice de situations de stress.
- **Compulsions alimentaires** : elles traduisent une consommation impulsive et brutale d'un aliment en réponse à une envie. Après un bref ressenti de soulagement s'installe un sentiment de culpabilité. Elles surviennent en fin de journée lors de la perte du contrôle social. La compulsion est proche du ***craving*** qui correspond à une envie impérieuse de manger.
- **Boulimie** : la crise de boulimie est une prise alimentaire massive, au-delà de toute satiété, avec une perte totale de contrôle et une impression d'urgence. La prise alimentaire est interrompue par des douleurs abdominales, liées à la distension gastrique, et par des vomissements spontanés. Ce trouble, générateur d'angoisse et de honte est généralement caché à l'entourage.

Tableau 39.1 **Questionnaire Scoff pour le dépistage des TCA.**

Le dépistage est positif pour un seuil ≥ 2 réponses positives et oriente fortement vers un TCA typique.
1. Vous faites-vous vomir lorsque vous avez une sensation de trop-plein ? 2. Êtes-vous inquiet(e) d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ? 3. Avez-vous récemment perdu plus de 6 kg en moins de 3 mois ? 4. Vous trouvez-vous gros(se) alors même que les autres disent que vous êtes trop mince ? 5. Diriez-vous que la nourriture domine votre vie ?

Encadré 39.1 Les TCA atypiques

Les TCA atypiques regroupent l'hyperphagie (*binge eating disorder*) qui mène à l'obésité et l'hyperphagie nocturne. D'autres TCA atypiques correspondent à des comportements restrictifs, compulsifs ou d'élimination (vomissements, purge, hyperactivité) sans atteindre les critères diagnostiques stricts de l'AM ou de la boulimie. Il existe des chevauchements entre TCA typiques et atypiques chez un même patient en fonction du temps. Selon le DSM-IV, on retient six tableaux symptomatiques :

1. tous les critères de l'AM sont présents mais les règles sont régulières ;
2. persistance d'un poids dans les limites de la normale bien que les autres critères de l'anorexie mentale soient présents ;
3. les crises de boulimie ou les moyens compensatoires inappropriés surviennent à une fréquence < deux fois par semaine, ou pendant une période < trois mois ;
4. les méthodes compensatoires inappropriées font suite à l'absorption de petites quantités de nourriture chez un sujet de poids normal ;
5. le sujet mâche et recrache, sans les avaler de grandes quantités de nourriture ;
6. hyperphagie boulimique sans recours régulier aux comportements compensatoires inappropriés.

- ***Binge eating disorder* ou frénésie alimentaire** : la différence principale avec la boulimie est l'absence de comportements compensatoires, raison pour laquelle ce trouble est souvent associé à l'obésité. C'est un trouble fréquent proche de l'hyperphagie.
- **Crises alimentaires nocturnes** (*night eating disorder*) : forme particulière d'hyperphagie survenant durant le sommeil.

Les troubles du comportement alimentaire peuvent être atypiques (encadré 39.1).

Apports insuffisants

- **Anorexie** : elle est définie par l'absence de faim à l'heure des repas et correspond à un état d'inhibition de la prise alimentaire.
- **Restriction « cognitive »** : il s'agit d'un choix délibéré de restreindre la prise alimentaire en sautant des repas ou en limitant drastiquement les apports dans le but de perdre du poids ou de ne pas en prendre.

Orthorexie

C'est le contrôle obsessionnel de l'alimentation en toutes circonstances en appliquant des normes nutritionnelles excessives par des femmes soucieuses d'avoir une alimentation exemplaire. Adeptes de compléments alimentaires, elles s'interdisent tout plaisir alimentaire et ont souvent une hyperactivité physique.

Phobies alimentaires

La peur de manger un aliment donné avec une forte anxiété se développe parfois à la suite d'un traumatisme alimentaire (fausse route, etc.). Rares chez l'adulte, les phobies alimentaires sont plus fréquentes chez l'enfant où elles correspondent à une exacerbation des néophobies paraphysiologiques.

Diagnostic

Le diagnostic des TCA repose sur un entretien précisant la nature des troubles, l'environnement social et psychologique et les facteurs déclenchants. L'examen clinique évalue l'état nutritionnel et somatique. La tenue d'un carnet alimentaire aide le patient à identifier les circonstances associées au symptôme. La recherche de comorbidités psychiatriques (troubles anxieux très fréquents, troubles obsessionnels, dépression masquée, syndromes d'allure psychotique ou *borderline*) doit être systématique. Il en est de même de la recherche de co-addictions : tabac, alcool, cannabis, substances psychoactives illicites, sexuelles, cyberdépendance…

Anorexie mentale (AM)

L'AM est un trouble psychopathologique avec des conséquences somatiques potentiellement graves. Elle touche presqu'exclusivement des jeunes filles (95 % des cas), âgées le plus souvent de 16 à 20 ans. On admet que 1,5 à 2 % des adolescentes et femmes de moins de 30 ans en sont atteintes. La moitié des anorexiques ont une forme boulimique (« boulimanorexie »).

Le diagnostic est clinique et argumenté par les critères suivants (DSM-IV) :

- un refus, une peur de maintenir ou d'atteindre un poids minimum normal pour l'âge et la taille ;
- une perte de poids de plus de 15 %, avec un poids inférieur chez l'adulte à un indice de masse corporelle de 18,5 kg/(m)^2 ou chez l'adolescent inférieur au 10e percentile ;
- une peur intense de devenir obèse ou trop gras, alors même que l'indice de masse corporelle est inférieur à la normale ;
- une perturbation de l'image corporelle et un excès d'influence du poids sur l'estime de soi ;
- un déni de la gravité de l'état nutritionnel ;
- une aménorrhée de plus de 3 mois (ce critère n'ayant plus guère de valeur en raison de la fréquence de la contraception hormonale).

D'autres critères ont été retenus par la classification internationale des maladies (CIM-10) (tableau 39.2).

Tableau 39.2 **Anorexie mentale selon la classification CIM-10.**

Trouble caractérisé par une perte de poids intentionnelle, induite et maintenue par le patient
Il survient habituellement chez une adolescente ou une jeune femme, mais il peut également survenir chez un adolescent ou un jeune homme, tout comme chez un enfant proche de la puberté ou une femme plus âgée jusqu'à la ménopause
Le trouble est associé à une psychopathologie spécifique qui consiste en l'intrusion persistante d'une idée surinvestie : la peur de grossir et d'avoir un corps flasque
Les sujets s'imposent à eux-mêmes un poids faible
Il existe habituellement une dénutrition de gravité variable s'accompagnant de modifications endocriniennes et métaboliques secondaires et de perturbations des fonctions physiologiques

Facteurs favorisants

- Les régimes hypocaloriques : l'AM est précédée par un régime restrictif banal dans 75 % des cas.
- Le surinvestissement dans la recherche de minceur.
- L'excès d'attention apporté par le père à l'exercice physique et à la minceur.
- Une susceptibilité génétique aux troubles du comportement alimentaire.

Clinique : la triade symptomatique

- L'**anorexie** est le maître symptôme et s'inscrit dans une conduite active de restriction alimentaire s'installant souvent à la suite d'un régime qui devient de plus en plus restrictif. La disparition de la sensation de faim et la perte d'appétit laissent la place à une intolérance à l'alimentation. De nouvelles pratiques alimentaires apparaissent : calcul des calories, tyrannie alimentaire pour les autres, tri des aliments.
- L'**amaigrissement** est progressif et souvent massif. Le déni de la maigreur est habituel. Les pesées itératives sont la règle. L'image du corps est perturbée avec des fixations dysmorphophobiques (impression d'avoir un ventre et des cuisses « énormes »).
- L'**aménorrhée** primaire ou secondaire est constante mais est souvent masquée par la prise d'une pilule œstroprogestative.

Signes somatiques d'accompagnement

Leur présence dépend de la sévérité de la dénutrition : troubles des phanères avec cheveux fins et secs, dépilation axillaire et pubienne, ongles striés et cassants, lanugo, acrocyanose, pâleur, hypotension, bradycardie, hypothermie, œdèmes malléolaires de carence, constipation, douleurs osseuses liées à une ostéoporo-malacie.

Contexte psychologique

L'AM est une maladie somatique parce qu'elle affecte la santé physique. Sur le plan psychologique, elle est un symptôme et renvoie à une problématique inconsciente. Il n'existe pas de troubles psychiatriques majeurs mais la dépression et la mauvaise estime de soi sont au cœur de la psychopathologie. L'hyperactivité physique et mentale est très fréquente. Les conduites de purge et la potomanie ne sont pas rares.

Le désir éperdu de minceur domine l'activité mentale. L'adolescente se replie, s'isole volontairement et tente de se dégager d'une dépendance relationnelle à l'égard des parents en inversant les rôles ; les parents deviennent dépendants de son bon vouloir. La sexualité est refoulée. Les transformations liées à la puberté sont niées.

L'anorexique cultive la privation et s'interdit tout plaisir alimentaire et toute émotion. En contrôlant l'alimentation, elle a un sentiment de maîtrise de soi grisant. L'hyperinvestissement scolaire est une autre expression de ce besoin de maîtrise.

Examens complémentaires

Ils apprécient le retentissement de la dénutrition et peuvent être utiles pour le diagnostic différentiel. Des troubles électrolytiques surviennent en cas de vomissement (hypokaliémie et hyponatrémie). L'hypercholestérolémie est fréquente. L'hypoglycémie et l'anémie hypochrome avec leucopénie et thrombopénie sont le propre des formes les plus sévères. L'hypogonadisme central avec hypo-œstrogènie et l'hypercortisolémie sont les principales anomalies endocriniennes.

La réalisation d'une absorptiométrie osseuse peut être utile pour évaluer l'ostéopénie.

Formes cliniques et signes de gravité

L'anorexie restrictive représente 50 à 60 % des cas d'anorexie. Dans l'anorexie-boulimie, la malade associe à la restriction soit des vomissements, soit des crises de boulimie avec vomissements provoqués. Le passage de la forme restrictive à la forme boulimique est fréquent. Un IMC < 13 kg/m^2, une bradycardie < 40/min, une hypotension systolique < 90 mmHg, un épuisement physique et psychique et un ralentissement psychique sont autant de signes de gravité.

Évolution et pronostic

L'anorexie mentale est une maladie potentiellement grave. La durée d'évolution varie de plusieurs mois à toute une vie. La guérison s'apprécie à distance (5 ans). Elle survient dans 50 à 60 % des cas. La mort survient dans moins de 10 % des cas. Les rechutes sont fréquentes (une fois sur deux). La chronicité survient dans 20 % des cas.

Traitement

Comme pour tous les TCA, le traitement doit être multidisciplinaire et intègre : nutritionnel, comportemental et psychologique (estime de soi, perfectionnisme, manque de confiance). Psychiatre, somaticien (médecin de famille) et nutritionniste (diététicien) doivent coopérer. Il n'existe pas de solution thérapeutique univoque et immédiate. Les soins se conçoivent dans la durée. Le traitement vise à rompre le cercle vicieux de la dépendance, à obtenir la disparition de la conduite symptomatique et à permettre le remodelage de la personnalité et des rapports familiaux dans le but d'une autonomisation psychique de l'adolescente.

Il existe de nombreuses approches, variables selon les époques et les équipes. Il n'en est pas de standardisée.

- La **réalimentation** : elle peut être réalisée en urgence en milieu médical en cas de dénutrition majeure (nutrition entérale par sonde nasogastrique). Elle devrait être progressive, par paliers, sans donner suite à la demande fréquente de prescription d'un « régime ». Les objectifs nutritionnels sont quantitatifs (reprise pondérale), qualitatifs (diversification alimentaire) et sociaux (partage des repas, convivialité).
- Le **contrat de poids** : réalisé en ambulatoire, il fixe des objectifs pondéraux régulièrement vérifiés à l'occasion de consultations programmées. Il doit être un levier du changement. Il est souvent contesté actuellement lorsqu'il est combiné à un isolement. Toutefois, la directivité et la fermeté sont indispensables tout en respectant la capacité

Tableau 39.3 **Recommandation de l'HAS. : critères d'hospitalisation en cas d'anorexie mentale.**

Critères somatiques d'hospitalisation	
Anamnestiques	Importance et vitesse de l'amaigrissement : perte de 20 % du poids en 3 mois Malaises et/ou chutes ou pertes de connaissance Vomissements incoercibles Échec de la renutrition ambulatoire
Cliniques	Signes cliniques de déshydratation IMC < 14 kg/m^2 Amyotrophie importante avec hypotonie axiale Hypothermie < 35 °C Hypotension artérielle < 90/60 mmHg Fréquence cardiaque – bradycardie sinusale FC < 40/min – tachycardie de repos > 60/min si IMC < 13 kg/m^2
Paracliniques	Anomalies de l'ECG en dehors de la fréquence cardiaque Hypoglycémie symptomatique < 0,6 g/L ou asymptomatique si < 0,3 g/L Cytolyse hépatique > 10 × N Hypokaliémie > 3 mEq/L Hypophosphorémie < 0,5 mmol/L Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 mL/min Natrémie : – < 125 mmol/L (potomanie, risque de convulsions) – > 150 mmol/L (déshydratation) Leucopénie < 1 000/mm^3 (ou neutrophiles < 500/mm^3)
Critères psychiatriques	
Risque suicidaire	Tentative de suicide réalisée ou avortée Plan suicidaire précis Automutilations répétées
Comorbidités	Tout trouble psychiatrique associé dont l'intensité justifie une hospitalisation – dépression – abus de substance – anxiété – symptômes psychotiques – troubles obsessionnels compulsifs
Anorexie mentale	Idéations obsédantes intrusives et permanentes, incapacité à contrôler les pensées obsédantes Renutrition : nécessité d'une renutrition par sonde nasogastrique ou autre modalité nutritionnelle non réalisable en ambulatoire Activité physique : exercice physique excessif et compulsif (en association avec une autre indication d'hospitalisation) Conduites de purge (vomissements, laxatifs, diurétiques) : incapacité à contrôler seul des conduites de purge intenses
Motivation, coopération	Échec antérieur d'une prise en charge ambulatoire bien conduite Patient peu coopérant, ou coopérant uniquement dans un environnement de soins très structuré Motivation trop insuffisante, rendant impossible l'adhésion aux soins ambulatoires
Critères environnementaux	
Disponibilité de l'entourage	Problèmes familiaux ou absence de famille pour accompagner les soins ambulatoires Épuisement familial
Stress environnemental	Conflits familiaux sévères Critiques parentales élevées Isolement social sévère
Disponibilité des soins	Pas de traitement ambulatoire possible par manque de structures (impossibilité du fait de la distance)
Traitements antérieurs	Échec des soins ambulatoires (aggravation ou chronicisation)

de l'anorexique de trouver en elle-même les ressources de sa reconstruction physique et psychique.

- L'**hospitalisation**, en dehors des complications, se justifie dans les formes sévères ou après l'échec du contrat de poids ambulatoire selon les modalités recommandées par l'HAS (tableau 39.3). Le contrat est renégocié avec l'adolescente et assorti d'une séparation thérapeutique d'avec les membres de la famille et les proches. L'hospitalisation permet d'organiser la diversité des intervenants et des approches. Elle a pour but principal de faire évoluer la personnalité de la patiente.
- La **psychothérapie est indispensable**. Plusieurs modalités adaptées à chaque situation peuvent être utilisées : psychothérapie de soutien, analytique, psychodrame, thérapie cognitivo-comportementale. Le travail individuel avec l'établissement d'une relation thérapeutique de confiance permet d'aborder les symptômes de l'ordre de l'intime et des co-addictions.

Des thérapies de groupe avec groupe de parole et des thérapies corporelles (relaxation, massage…) sont intéressantes tout comme le réinvestissement sensoriel et le rétablissement émotionnel.

Le travail psychothérapique avec la famille est important. Il aide les parents à surmonter l'inévitable sentiment de culpabilité, à réfléchir sur le fonctionnement familial et à accepter l'autonomisation de leur enfant.

- Les **médications psychotropes**, anxiolytiques et neuroleptiques sédatifs n'ont d'intérêt qu'en cas de débordements anxieux. Les antidépresseurs sérotoninergiques peuvent être utiles en cas de troubles dépressifs.
- **Compléments nutritionnels et autres médications** : l'administration de minéraux et de vitamines paraît logique pour pallier les carences. La prescription de vitamine D, de calcium et d'un traitement œstroprogestatif permet de prévenir ou de traiter l'ostéoporo-malacie. Il n'y a pas de place pour d'autres compléments alimentaires.

Conduites boulimiques

Ce trouble psychopathologique dont la prévalence féminine est d'environ 1,5 % débute vers 18–20 ans. Il est défini par des critères du DSM-IV :

- survenue récurrente, au moins 2 fois/semaine, de crises compulsives alimentaires caractérisées par l'absorption en un temps limité d'une quantité de nourriture largement supérieure à ce que la plupart des gens absorberaient, avec un sentiment de perte de contrôle et le besoin fort de s'en débarrasser ;
- comportements compensatoires inappropriés et récurrents visant à prévenir la prise de poids tels que vomissements provoqués (> 90 % des cas), hyperactivité physique, prise de laxatifs, de diurétiques et lavements, restrictions alimentaires drastiques… ;
- estime de soi influencée de manière excessive par le poids ;
- obsessions alimentaires à l'instar des anorexiques chez plus de quatre boulimiques sur cinq ;
- poids normal dans plus de 85 % des cas (l'obésité est rarement associée à la boulimie).

Facteurs favorisants

- Les régimes hypocaloriques : le syndrome de restriction cognitive est un facteur de risque certain.
- Les problématiques familiales.
- Les facteurs génétiques : ils sont probables.

Formes cliniques

La forme compulsive normo-pondérale évoluant par accès (parfois plusieurs fois par jour) est la plus fréquente. Les crises d'ingestion massive et rapide en dehors des repas, souvent en cachette, sont conclues par des vomissements autoprovoqués ou spontanés et suivies par un dégoût de soi. Le contrôle du poids motivé par la peur de grossir et des distorsions perceptives de l'image du corps rapprochent cette entité de l'anorexie mentale. Des manifestations d'anxiété ou de dépression, des passages à l'acte ou la kleptomanie (vol de nourriture) sont fréquemment associés.

On distingue les formes avec comportements compensatoires (avec purge) des formes sans compensation.

Dans les formes compulsives impulsives (20 %), la malade ressent un besoin urgent sous forme de crise sans pouvoir s'y soustraire. Il peut y avoir des troubles de la personnalité (10 %), des traumatismes sexuels (30 %) et d'autres addictions (10 %).

Dans les formes compulsives non impulsives (80 % des cas), la crise est programmée et il n'y a en règle pas de pathologie associée.

Le risque d'obésité, initialement limité (5–10 %), s'accentue dans la durée (30 %).

L'hypokaliémie secondaire aux vomissements et/ou à la prise de laxatifs est fréquente et justifie des contrôles biologiques routiniers.

Évolution

Longue, alternant phases de rémission et de rechute, la boulimie évolue parfois vers la chronicité avec une morbidité psychosociale importante. Les tentatives de suicide, les automutilations, les épisodes dépressifs récurrents, les co-addictions et les troubles du sommeil exigent une vigilance clinique et un accompagnement prolongé.

Certaines complications moins graves sont caractéristiques et dues aux vomissements itératifs : hypertrophie parotidienne bilatérale, érosions dentaires avec des caries, reflux gastro-œsophagien.

Traitement

La prise en charge nutritionnelle est axée sur la structure de repas équilibrés et réguliers. L'administration de potassium et de vitamines doit être discutée au cas par cas.

La psychothérapie d'inspiration analytique, les thérapies cognitivo-comportementales, les thérapies de groupe et le psychodrame sont des approches utiles et parfois complémentaires.

Les antidépresseurs sérotoninergiques ont une efficacité démontrée sur l'intensité et le nombre des accès. La fluoxétine bénéficie d'une AMM dans cette indication.

L'hospitalisation n'est nécessaire qu'en cas de « mal boulimique » ou de dépression grave.

Bibliographie

Fisher CA, Hetrick SE, Rushford N. Family therapy for anorexia nervosa. Cochrane Database Syst Rev ; 2010 ; CD004780.

HAS. Anorexie mentale : prise en charge. Recommandations de bonne pratique ; Juin 2010. www.has-sante.fr.

Ozier AD, Henry BW. Nutrition intervention in the treatment of eating disorders. J Am Diet Assoc 2011 ; 111 : 1236–41.

Rigaud D, Pennacchio H, Bizeul C, et al. Outcome in Anorexia nervosa patients. Diab Metab 2011 ; 37 : 305–11.

Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. Lancet 2010 ; 375 : 583–93.

Athérome et dyslipidémies

PLAN DU CHAPITRE

Les maladies cardiovasculaires (CVX) sont d'origine multifactorielle avec des déterminants nutritionnels importants comme les dyslipidémies, l'HTA, le diabète et l'obésité. La nutrition préventive et thérapeutique est donc incontournable pour lutter contre le processus athéromateux qui est majoré par ces situations. De nombreuses recommandations de sociétés savantes et des stratégies de politique de santé sont nées de ce paradigme qui s'appuie sur de solides données épidémiologiques et quelques études d'intervention.

Morbidité cardiovasculaire et nutrition : données épidémiologiques

Depuis une soixantaine d'années, de nombreuses études épidémiologiques ont démontré l'importance des relations existant entre l'alimentation et les maladies CVX. Les études d'intervention, modifiant l'alimentation, ont établi la possibilité de moduler le risque CVX. Les données françaises de l'étude multicentrique européenne MONICA ont montré que la mortalité CVX est plus faible que dans les autres pays européens à niveau de cholestérolémie et de consommation d'AGS équivalent. Elles ont aussi établi l'existence d'un gradient de risque Nord/Sud. Elles n'ont pas permis de valider le fameux paradoxe français. L'étude INTERHEART a recherché les déterminants de l'infarctus du myocarde à l'échelle de la planète et a montré qu'une alimentation riche en fruits et légumes et une consommation modérée et régulière de boissons alcoolisées s'avèrent protectrices et diminuent de l'ordre de 30 % le risque d'infarctus. D'autres études ont souligné le rôle des acides gras. La consommation de poisson dont la teneur en AG n-3 est remarquable ou la consommation d'AGMIS (huile d'olive) et d'AGPIS s'avèrent protectrices par rapport à un excès d'AG saturés. En combinant l'abstention tabagique, l'exercice physique, le maintien d'un poids normal, la consommation modérée d'alcool et une faible consommation d'AGS, le risque est divisé par 5.

Athérome

L'athérome est un processus complexe qui provoque des lésions dans la paroi artérielle évoluant par stades successifs de la strie lipidique à la lésion fibrolipidique puis à la plaque compliquée. L'implication des lipides est prépondérante : toute élévation du cholestérol-LDL et/ou diminution du rapport HDL/LDL accroît les lésions et augmente la morbidité CVX. L'oxydation des lipoparticules LDL secondaire à l'accumulation de LDL dans le plasma, particulièrement importante lorsque les LDL sont petites et denses comme dans le diabète de type 2, favorise le recrutement de macrophages « éboueurs » capables de capter les LDL oxydées pour les déposer dans l'espace sous-endothélial et infiltrer la paroi artérielle. Les monocytes et les cellules musculaires lisses se dédifférencient en cellules spumeuses chargées de lipides qui constituent le cœur du noyau lipidique de la lésion athéromateuse. Une réaction inflammatoire se développe à son contact et participe à la formation d'une chape fibrolipidique ayant pour rôle de stabiliser la lésion. La croissance excessive de la lésion entraîne une sténose de la lumière artérielle. La rupture de la coque favorisée par une « instabilité » liée à un trop-plein lipidique et à l'activité inflammatoire locale médiée par des cytokines, met en contact les constituants du noyau avec les éléments figurés du sang et entraîne une thrombose artérielle aiguë (infarctus). La prévention de l'athérothrombose passe par une limitation de l'apport lipidique vers la lésion et aussi par une inhibition de l'inflammation afin d'éviter toute instabilité de la plaque. Les mesures nutritionnelles participent à ces objectifs en diminuant la charge lipidique, l'oxydation, l'inflammation et le risque de thrombose.

Facteurs nutritionnels

Apport énergétique

L'excès d'apport énergétique à partir d'une alimentation à densité énergétique élevée augmente chez certains sujets la production de lipoprotéines riches en triglycérides et l'hyperproduction de cholestérol-LDL. À l'inverse, une restriction calorique modérée est favorable.

Cholestérol

Le cholestérol alimentaire a un effet intrinsèque limité en l'absence d'anomalie de l'absorption digestive ou du métabolisme du cholestérol. Bouc émissaire pour nombre de médecins, sa diminution excessive entraîne une diminution du cholestérol-HDL.

Acides gras

AG saturés

Les AGS sont associés au risque cardiovasculaire même si certains ont un rôle délétère inégal. Il y a avantage à réduire leur apport à environ 10 % de la ration énergétique.

Les AGS « trans » produits par la technologie alimentaire accroissent le risque CVX.

AG mono-insaturés

Ces AG, dont l'acide oléique est le plus connu, diminuent légèrement le cholestérol-LDL et les TG, augmentent le cholestérol-HDL et la résistance à l'oxydation du HDL. Ils ont globalement un effet bénéfique vis-à-vis du risque CVX.

AG polyinsaturés

Les AG oméga 3 de type EPA et DHA du poisson ont des bénéfices CVX confirmés par des essais thérapeutiques. Ils réduisent l'agrégation plaquettaire, améliorent la fonction endothéliale, augmentent le seuil d'arythmie et réduisent la mortalité post-infarctus. Ils réduisent également la PA. Enfin les AG n-3 (oméga 3) ont un effet hypotriglycéridémiant dose-dépendant. En prévention secondaire, des apports de 1 g/j de (EPA + DHA) réduisent la mortalité comme l'ont montré l'Étude lyonnaise et l'étude GISSI. En prévention primaire, il est conseillé de consommer du poisson gras au moins 2 fois/semaine, et d'utiliser des huiles riches en acide α-linolénique, telles que l'huile de colza ou de noix.

AG n-6

Les AGPI issus de l'acide linoléique contenus dans les huiles (maïs, tournesol) font baisser le cholestérol-LDL et contrecarrent l'effet hypercholestérolémiant des AGS et du cholestérol alimentaire. Un apport excessif en AGPIS n-6 peut être néfaste car il diminue le taux de cholestérol-HDL, majore l'oxydabilité des LDL et réduit l'utilisation des AG oméga 3.

Effet fruits et légumes

Les régimes riches en fruits et légumes sont associés à une diminution du risque de maladies CVX. Cet effet est probablement lié à la richesse en microconstituants antioxydants (polyphénols) et en fibres. La consommation de fibres est corrélée inversement au risque de maladie coronarienne.

Effet cardioprotecteur de l'alcool

De très nombreuses études épidémiologiques d'observation ont établi une relation favorable entre la consommation modérée et régulière de boissons alcoolisées (au maximum 3 verres/j chez les hommes et 2 verres chez les femmes). Il s'agit principalement d'un effet « alcool » qui augmente le taux de cholestérol-HDL et possède un effet fibrinolytique.

Dyslipoprotéinémies

Le bilan lipidique est nécessaire pour évaluer le risque CVX dans un contexte à risque ou lors d'un événement cardio-cérébrovasculaire, d'une artériopathie périphérique, d'une pancréatite aiguë. Il permet de caractériser une dyslipidémie dont la prise en charge est précisée par des recommandations de l'Anses.

Les dyslipidémies sont soit primaires par anomalies génétiques avec une expression phénotypique favorisée par des déterminants environnementaux, soit, plus rarement, secondaires à une pathologie.

Lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des particules sphériques avec un noyau lipidique hydrophobe (esters de cholestérol et/ou triglycérides) et une enveloppe constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apoprotéines permettant leur solubilisation sous la forme de circulation des lipides. Elles sont définies soit par leur densité (ultracentrifugation), soit par leur migration électrophorétique ou pour certaines par un dosage direct.

- Les **chylomicrons** sont de grosses particules qui assurent le transfert des triglycérides (TG) et du cholestérol de l'intestin vers le foie en période postprandiale. Ils sont sécrétés dans la lymphe. Hydrolysés dans le plasma sous l'effet d'une lipoprotéine lipase, ils donnent naissance à des chylomicrons remnants captés par le foie.
- Les **VLDL** (*very low density lipoprotein*) sécrétées par le foie transportent majoritairement des TG et un peu de cholestérol du foie vers les tissus. Elles contiennent majoritairement l'apoprotéine B-100. Dans la circulation, la lipoprotéine-lipase assure la lipolyse des triglycérides ce qui forme les IDL (*intermediary density lipoprotein*).
- Les **LDL** (*low density lipoprotein*) riches en cholestérol contiennent une molécule d'apoprotéine B par particule. Les HDL (*high density lipoprotein*) riches en apoprotéines A assurent le retour du cholestérol des tissus vers le foie.
- La **Lp(a)** se distingue des LDL par la présence d'une apoprotéine (a) qui lui confère un haut potentiel athérogène.

L'électrophorèse des lipoprotéines met en évidence des lipoprotéines intermédiaires dites « remnants », fortement athérogènes, migrant entre les VLDL et les LDL.

Le métabolisme des lipoprotéines est bien connu. Les triglycérides des chylomicrons sont hydrolysés dans la circulation par une lipoprotéine lipase (LPL) ce qui produit des AG captés par le foie. C'est à partir de ce substrat que le foie synthétise les VLDL en intégrant l'apoB. Cette lipoprotéine est transformée par la LPL en particules remnantes ou IDL captées directement par le foie ou transformées en LDL. Leur accumulation du fait d'une anomalie de leur catabolisme détermine une dyslipoprotéinémie athérogène dite de type III. Ce sont les remnants qui deviennent des LDL, transporteurs majeurs du cholestérol vers les cellules. Leur épuration plasmatique se fait par l'intermédiaire d'un récepteur dont le ligand est l'apoprotéine B. Il existe une rétrorégulation entre l'apparition des récepteurs LDL sur la membrane cellulaire et la teneur intracellulaire en cholestérol. L'insuffisance de liaison des LDL à leur récepteur entraîne une accumulation des LDL dans le plasma ce qui met en jeu d'autres voies

d'épuration plus athérogènes. Les HDL marqués par l'apoA assurent le transport de retour du cholestérol vers le foie grâce à une enzyme d'estérification (lécithine cholestérol acyl transférase [LCAT]) qui permet secondairement son élimination dans la bile. Des échanges de cholestérol et de triglycérides entre HDL et VLDL peuvent se faire sous l'effet de la CETP (*cholesterol ester transfer protein*) expliquant que nombre des sujets ayant une hypertriglycéridémie ont un cholestérol-HDL abaissé.

Métabolisme du cholestérol

Le cholestérol a une origine alimentaire et endogène.

Le cholestérol alimentaire d'origine exclusivement animale est absorbé dans l'intestin par un processus actif et limitant avec un seuil de l'ordre de 800 à 1 000 mg, sachant que la ration alimentaire de type occidental apporte environ 500 mg de cholestérol par jour. Certains sujets dont le seuil d'absorption est plus élevé sont dits « hyperabsorbeurs ». L'absorption se fait en compétition de substrat avec les phytostérols. Le cholestérol éliminé par la bile est une autre source de cholestérol puisqu'une part non négligeable est absorbée grâce aux sels biliaires par le biais d'un cycle entérohépatique. Le cholestérol non absorbé est éliminé dans les fèces.

Le cholestérol d'origine endogène provient d'une synthèse intracellulaire par la voie de l'HMG-CoA réductase qui est considérée comme l'enzyme limitante de cette synthèse qui comporte de nombreuses étapes. La régulation de la synthèse endogène vise à maintenir l'homéostasie intracellulaire en cholestérol. L'afflux en cholestérol dans la cellule est médié par les récepteurs-LDL au prorata des besoins.

Dyslipidémies : classification

Hyperlipidémies primaires

Les hyperlipoprotéinémies sont classées selon la classification de Fredrikson fondée sur l'ultracentrifugation. On distingue :

- l'**hypertriglycéridémie majeure exogène de type 1** : cette dyslipidémie familiale exceptionnelle due à une élévation majeure de chylomicrons est caractérisée par des taux très élevés de TG alors que le cholestérol est normal. Elle expose au risque de pancréatite aiguë dès l'enfance mais n'entraîne pas de complications athéromateuses ;
- l'**hypercholestérolémie de type IIa** : l'augmentation isolée du cholestérol-LDL caractéristique de cette dyslipidémie très athérogène (au prorata de l'élévation du C-LDL) est la conséquence d'anomalies génétiques. Les formes hétérozygotes (1/500) sont liées à une mutation autosomique dominante du récepteur des LDL ou de son ligand (apoB-100) ou à d'autres anomalies de type polygénique avec plusieurs mutations, plus fréquentes mais moins sévères. Les formes homozygotes sont exceptionnelles (1/1 million). L'infarctus du myocarde en est la complication redoutée qui survient avant l'âge de 20 ans dans les formes homozygotes et après 50 ans dans les formes hétérozygotes sévères ;
- l'**hypercholestérolémie de type IIb ou mixte**. Elle est caractérisée par une élévation mixte dans des proportions variables du cholestérol et des triglycérides. Elle est athérogène et fréquemment associée à des troubles ;
- l'**hypercholestérolémie de type III**. Caractérisée par une accumulation de remnants, elle est très athérogène. Elle est diagnostiquée par l'électrophorèse des lipoprotéines ;
- l'**hypertriglycéridémie endogène de type IV** : très fréquente chez l'homme, elle est volontiers associée à d'autres anomalies métaboliques : syndrome métabolique, diabète de type 2, obésité… L'HTG est modérée, isolée ou associée à une hypercholestérolémie d'entraînement. Elle est influencée par la consommation de glucides et d'alcool et souvent spontanément fluctuante. Son effet sur l'athérome est mal défini. Au-delà de 10 g/L, elle expose au risque de pancréatite ;
- l'**hypertriglycéridémie majeure endogène et exogène de type V** : cette dyslipidémie a les caractéristiques à la fois du type I et du type IV.

Autres dyslipidémies primaires

- **Augmentation de la Lp(a)** : des valeurs élevées de Lp(a) sont associées au risque coronarien. Cette anomalie génétique n'est accessible ni à un traitement diététique ni à un traitement médicamenteux. Sa présence justifie de renforcer toutes les mesures qui permettent de contrôler le risque CVX.
- **HypoHDLémie**. Il en existe différents types qui ne sont pas nécessairement athérogènes. Il n'y a pas de traitement spécifique.

Hyperlipidémies secondaires

Ces dyslipidémies secondaires sont d'origine iatrogène, ou sont associées à une maladie responsable d'une modification du métabolisme des lipides. Elles ne s'accompagnent pas de dépôts extravasculaires de cholestérol mais sont néanmoins athérogènes. Leur traitement est celui de leur cause (tableau 40.1).

Diagnostic

L'**examen clinique** n'apporte que rarement des arguments évocateurs : xanthomes tendineux (dans l'hypercholestérolémie familiale), arc cornéen (gérontoxon), xanthélasma, xanthomatose éruptive (hypertriglycéridémies majeures)

Tableau 40.1 **Hyperlipidémies secondaires.**

Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie
Hypothyroïdie Syndrome néphrotique Cholestase chronique Anorexie mentale Iatrogène : – contraception orale – antiprotéases – régime riche en AG saturés	Grossesse Syndrome métabolique Diabète de type 2 Syndrome néphrotique Pancréatite aiguë Iatrogène – bêtabloquants – diurétiques thiazidiques – contraception orale, tamoxifène, – glucocorticoïdes – antiprotéases, rétinoïdes Régime hyperglucidique Consommation excessive d'alcool

sont assez peu fréquents. De plus, les xanthélasma périoculaires ne sont pas toujours associés à une dyslipidémie.

Le **bilan biologique** comporte les dosages du cholestérol total (CT), du cholestérol(HDL et des triglycérides ce qui permet de calculer le cholestérol-LDL par la formule de Friedewald :

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - \text{C-HDL} - \text{TG}/5 \left(\text{en g/L}\right)$$

$$\text{ou TG}/2{,}2 \left(\text{en mmol/L}\right)$$

Le C-LDL est la valeur la plus opérationnelle en terme de prise en charge mais la présence d'une hypertriglycéridémie (> 3,5 g/L) empêche le calcul du C-LDL par la formule de Friedewald et nécessite un dosage direct du C-LDL.

Le dosage des apoprotéines apoB et apoA-1n'a pas d'intérêt en routine. Il en est de même de l'électrophorèse des lipoprotéines qui a l'avantage de mettre en évidence les chylomicrons ou les IDL.

Les valeurs normales du C-LDL sont définies en fonction du niveau de risque et donc du seuil d'intervention thérapeutique recommandé par l'Afssaps en 2005 : **C-LDL > 1,60 g/L** : une intervention diététique est nécessaire de principe en l'absence de facteurs de risque (FdR). Elle est à poursuivre pour toutes les autres formes et causes d'hypercholestérolémie.

Une intervention médicamenteuse qui se résume en général à la prescription de statines est indiquée selon les facteurs de risque ou l'existence d'un état de haut risque cardiovasculaire. L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs de C-LDL situées en dessous des valeurs seuils d'intervention :

- pas de FdR > 2,20 g/L ;
- 1 FdR > 1,90 g/L ;
- 2 FdR > 1,60 g/L ;
- plus de 2 FdR > 1,30 g/L ;
- prévention secondaire ou haut risque cardiovasculaire > 1,00 g/L.

Les facteurs de risque pris en compte sont le sexe, l'âge (> 55 ans pour les hommes, > 65 ans pour les femmes), antécédents familiaux (événement cardiocérébrovasculaire avant l'âge de 50 ans chez les hommes parents proches ou avant 60 ans chez les femmes), le tabac, l'HTA, le diabète et un taux de C-HDL < 0,40 g/L alors qu'un taux de C-HDL > 0,60 g/L permet de retirer un FdR du décompte global.

Le « haut risque cardiovasculaire » est calculé à partir d'abaques comme la grille de Framingham ou SCORE. En cas de diabète de type 2, la présence de deux FdR supplémentaires ou la présence d'une insuffisance rénale ou la coexistence d'une microalbuminurie > 30 mg/L et d'un seul FdR permet de conclure à l'existence d'un « haut risque cardiovasculaire ».

Prise en charge

Diététique

La diététique, associée à la lutte contre la sédentarité est incontournable bien qu'elle ait peu d'effets sur la cholestérolémie en valeur absolue. Son intérêt principal est de corriger les autres composantes du risque et de renforcer l'efficacité des médicaments. Dans les formes modérées et en situation de prévention primaire, les mesures diététiques devraient précéder de 3 à 6 mois toute prescription médicamenteuse. La prescription diététique comporte les mesures générales indiquées dans le traitement de la maladie athéromateuse basée sur une alimentation antioxydante, antithrombogène et hypolipémiante.

Hypercholestérolémie

La « diète prudente », comportant une réduction assez drastique du cholestérol alimentaire (< 300 mg/j en prévention primaire et < 200 mg/j en prévention secondaire) et des graisses saturées au profit des graisses polyinsaturées préconisée longtemps par les sociétés savantes de cardiologie, n'a plus cours aujourd'hui. Ce régime avait pour inconvénient de diminuer le C-HDL et de majorer l'oxydation des lipoparticules LDL. Actuellement il est recommandé de diminuer la part des aliments riches en cholestérol (œufs, abats, beurre), de réduire les apports de lipides en respectant le quota de 30 à 35 % de la ration calorique et, surtout, de diminuer les apports en graisse saturée (encadré 40.1). En revanche, les acides gras mono-insaturés, dont l'acide oléique, ont un effet favorable sur le CT et LDL sans diminuer le C-HDL. Un apport significatif en AG n-3 est également conseillé bien que ces AG n'aient pas d'effet direct sur le cholestérol.

Les aliments non lipidiques contribuent à la régulation du cholestérol. Il existe une relation inverse entre le CT et la consommation d'amidon et de fibres. Un excès de sucres simples diminue le C-HDL.

La consommation de fibres non digestibles (son de blé) et de fibres à type de bêta-glucanes d'avoine entraîne une diminution de la cholestérolémie.

Une supplémentation en phytostérols et en phytostanols – dont la structure est très proche de celle du cholestérol – sous la forme de fruits et légumes ou sous la forme de laitages ou de margarine enrichis parvient à diminuer la cholestérolémie chez des sujets hypercholestérolémiques. Ces analogues du cholestérol entrent en compétition avec le cholestérol lors des processus d'absorption avec pour conséquence une réduction de l'absorption du cholestérol et un accroissement de l'élimination fécale du cholestérol. Il en résulte une diminution du *pool* de cholestérol dans les hépatocytes avec une augmentation de l'expression des récepteurs LDL et, en corollaire, une diminution du cholestérol plasmatique. Cet effet est surtout net chez les sujets dits « hyperabsorbeurs » (15 % de la population).

Encadré 40.1 **Le régime portfolio**

Ce régime a pour ambition de réduire la part des AG saturés (< 7 % de l'apport énergétique), et le cholestérol alimentaire < 200 mg/j. Son originalité consiste à encourager la consommation d'aliments ayant des effets favorables sur le profil lipidique. Il est recommandé de consommer 1 g de stérols végétaux et 10 g de fibres visqueuses (β-glucanes d'avoine, psyllium, orge) pour 1 000 kcal, des protéines végétales (protéines de soja), des amandes et des noix. Un tel régime peut prétendre avoir des effets lipidiques comparables à ceux d'une statine mais est trop éloigné de nos traditions alimentaires pour être suivi durablement.

Paradoxalement, un régime hypolipidique très pauvre en cholestérol n'a pas fait ses preuves dans la prévention de l'athérosclérose.

La consommation régulière et modérée d'alcool associée à une augmentation des taux de cholestérol-HDL pourrait expliquer l'effet coronarien bénéfique observé dans les études de population.

Les résultats des mesures diététiques sont variables suivant les individus et le type de dyslipidémie. Dans l'hypertriglycéridémie de type IV, l'éviction de toute consommation d'alcool et la réduction des apports en glucides à index glycémique élevé est souvent suffisante pour normaliser les anomalies biologiques.

Le traitement des hypertriglycéridémies majeures est difficile mais facilité par la substitution des graisses d'addition par des huiles ou des margarines composées de triglycérides à chaîne moyenne.

Dans tous les cas, les mesures diététiques générales (antiathérogènes et spécifiques) auxquelles il faut associer la lutte contre la sédentarité sont à la base du traitement des dyslipidémies quels que soient les médicaments disponibles. L'exercice physique améliore le profil lipidique en augmentant le taux de cholestérol-HDL et en diminuant celui des triglycérides.

Prise en charge pharmacologique

Un traitement pharmacologique doit être associé aux mesures hygiéno-diététiques chaque fois qu'elles sont insuffisantes pour atteindre les objectifs.

- Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-Co réductase qui est l'enzyme clé de la synthèse endogène du cholestérol. L'inhibition de cette enzyme induit une diminution du cholestérol intracellulaire avec une augmentation du captage cellulaire du cholestérol-LDL grâce à l'externalisation des récepteurs LDL, ce qui se traduit par une diminution substantielle de la cholestérolémie de l'ordre de 25 à 50 % selon les molécules. Elles n'ont pas d'intérêt dans les hypertriglycéridémies isolées et ne majorent pas le cholestérol-HDL. Les statines ont une efficacité démontrée dans la réduction de la morbimortalité cardiocérébrovasculaire dans toutes les hypercholestérolémies avérées (sauf l'hypercholestérolémie familiale homozygote) tout comme dans les situations à haut risque même lorsque le C-LDL est normal. Elles agissent aussi indirectement en réduisant l'inflammation, ce qui stabilise la plaque d'athérome et réduit singulièrement le risque de thrombose artérielle. Les effets indésirables les plus fréquents sont les myalgies et les crampes musculaires accompagnées ou non d'une élévation des CPK. Des rhabdomyolyses engageant le pronostic rénal, voire vital, ont été décrites notamment en cas d'hypothyroïdie non traitée ou d'insuffisance rénale évoluée sans adaptation de la posologie. Pour autant, l'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication aux statines. L'élévation des enzymes hépatiques, GGT et transaminases, est fréquente sans hépatite grave. Il est recommandé d'interrompre un traitement par statine lorsque les transaminases sont à 3 fois la normale et les CPK (cliniquement asymptomatiques) à cinq fois la normale.
- L'ézétimibe est un inhibiteur des mécanismes actifs de l'absorption intestinale du cholestérol. Il permet d'espérer une diminution de cholestérol-LDL de 15 à 20 %. L'ézétimibe est d'autant plus efficace que les sujets sont des « hyperabsorbeurs » de cholestérol. Toutefois, l'interruption du cycle entérohépatique du cholestérol entraîne une production accrue de cholestérol endogène par stimulation adaptative de l'activité de l'HMG-CoA réductase, cible des statines. L'ézétimibe, sauf intolérance aux statines, doit être utilisé en association aux statines pour renforcer leur action.
- La cholestyramine agit comme un chélateur intestinal qui fixe les acides biliaires pour former des complexes insolubles empêchant l'absorption du cholestérol. À la posologie de 8 à 24 g/j (soit 2 à 6 sachets), la cholestérolémie diminue de 20 à 30 % au prix d'effets indésirables digestifs suffisamment importants et fréquents pour expliquer la mauvaise observance de ce traitement.
- L'acide nicotinique à libération prolongée inhibe la mobilisation des acides gras libres à partir du tissu adipeux, diminue l'activité de la lipase tissulaire et agit sur la synthèse hépatique des VLDL. Ses effets sur la cholestérolémie et les triglycérides sont modestes et sa tolérance médiocre en raison de la survenue fréquente de flush. Il a l'avantage d'augmenter modérément le C-HDL.

Il n'existe pas de traitement spécifique ni de l'hypercholestérolémie homozygote de type 2 a ni de l'hyperlipoprotéinémie Lp(a) en dehors d'une correction scrupuleuse de tous les facteurs de risque associés et le strict contrôle du C-LDL par la prescription d'une statine, cette situation étant considérée comme à haut risque. Dans ces cas des traitement d'exception peuvent être envisagés (encadré 40.2).

Dyslipidémies mixtes

Ces anomalies très fréquentes et souvent familiales portent à la fois sur les TG et le CT. Elles ont un potentiel athérogène démontré mais variable. Le type III, correspondant à l'accumulation d'IDL, migrant en bande prébêta à l'électrophorès est rare mais très athérogène.

Encadré 40.2 **Le traitement d'exception des dyslipoprotéinémies**

L'inefficacité des mesures diététiques et des statines dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote caractérisée par une hypercholestérolémie LDL majeure souvent > 8 ou 10 g/L et par une mortalité coronarienne précoce (avant l'âge de 20 ans) a conduit à mettre au point un système d'épuration du cholestérol selon le principe de la plasmaphérèse sélective. Le cholestérol est immuno-adsorbé *ex vivo* sur des colonnes réactives spécifiques permettant d'obtenir une quasi-normalisation du C-LDL sans diminution notable du C-HDL. Les séances sont répétées toutes les semaines ou toutes les quinzaines pour réduire au maximum le risque athérogène.

Cette technique est également applicable en cas d'élévation majeure de la Lp(a).

Le traitement comporte des mesures diététiques visant à corriger à la fois l'excès de cholestérol et de triglycérides. Le contrôle du métabolisme glucidique est particulièrement important tout comme l'interruption ou la réduction de la consommation de boissons alcooliques.

Le traitement pharmacologique fait appel aux statines lorsque le C-LDL est élevé de façon prépondérante ou aux fibrates en cas d'hypertriglycéridémie nette. L'acide nicotinique est une autre alternative, moins efficace et surtout moins bien tolérée.

Une monothérapie est souvent insuffisante dans ces situations. L'association statine-fibrate est synergique mais augmente le risque de rhabdomyolyse, ce qui doit la faire réserver aux formes les plus sévères.

Hypertriglycéridémies

Il s'agit soit d'une élévation des TG > 2 g/L soit, plus rarement, des chylomicrons. L'hypertriglycéridémie est à risque cardiovasculaire lorsqu'elle est associée à une diminution du C-HDL. Supérieure à 6 à 8 g/L, elle expose à un risque de pancréatite aiguë.

Traitement diététique

La prise en charge diététique suffit très souvent à corriger une hypertriglycéridémie : réduction de la consommation d'alcool, diminution de la charge glucidique, plus rarement réduction des graisses alimentaires. Ces mesures assorties d'une diminution des apports énergétiques peuvent être prises de façon séquentielle et doivent être évaluées par des dosages de contrôle pour en vérifier le bénéfice. L'administration d'oméga 3 sous la forme de capsules d'huile de chair de poisson contenant de l'EPA et du DHA contribue à diminuer les triglycérides. Un régime pauvre en graisse (dyslipidémie de type I) et en sucres d'absorption rapide (dyslipidémie de type V) est indiqué dans l'hypertriglycéridémie endogène. Dans les formes les plus sévères, il est nécessaire de substituer les graisses alimentaires par des acides gras à chaîne moyenne sous forme d'huile (Liprocyl® ou Tricème®) ou de margarine (Cérès®).

Traitement pharmacologique

Les fibrates, agonistes des PPAR-α (*peroxysome proliferator-activated receptor-α*), sont le traitement de référence avec une diminution de 30 à 50 % dans les formes communes d'hypertriglycéridémie. En revanche, ils ne sont que de peu d'utilité dans les formes majeures avec hyperchylomicronémie. Chez nombre de patients ayant une hypertriglycéridémie modérée comme dans le diabète de type 2 ou le syndrome métabolique, les fibrates entraînent une élévation modérée du C-HDL (5 à 15 %).

Les gélules d'huiles de poisson riches en EPA et DHA ont un effet hypotriglycéridémiant à forte dose (6 à 9/j).

L'acide nicotinique dont la mauvaise tolérance a été soulignée peut renforcer l'action des fibrates. En théorie, il est intéressant dans les hypertriglycéridémies à risque vasculaire en raison d'une action favorable conjointe sur le C-LDL et le C-HDL.

HypoHDLémie

Une diminution isolée du C-HDL < 0,35 g/L est une situation à risque pour laquelle il n'existe pas actuellement de traitement pharmacologique (des molécules telles que l'anacétrapid sont en développement). Les mesures hygiénodiététiques, et notamment l'accroissement de l'activité physique, visant à réduire le risque sont en première ligne. Certains préconisent la prescription d'une statine afin de renforcer ces mesures mais il n'y a pas d'AMM pour cette indication.

Bibliographie

Afssaps. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. 22/02,2005. www.afssaps.sante.

Van Horn L, Mc Coin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc 2008 ; 108 : 287–331.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study) : case–control study. Lancet 2004 ; 364 : 937–52.

Chapitre 41

Nutrition et maladies cardiovasculaires

PLAN DU CHAPITRE

En dehors des dyslipoprotéinémies – et dans leur sillage – de l'athérome, le conseil nutritionnel a une place importante dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Il en est ainsi de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Les mesures diététiques préconisées dans les affections cardiovasculaires comportent beaucoup de points communs : apports énergétiques modérés, diversité alimentaire, réduction des aliments d'origine animale et des plats cuisinés industriels, prédominance d'aliments végétaux dont les céréales. Ces éléments sont repris par les repères formulés par le PNNS et se trouvent intégrés dans le régime méditerranéen.

Hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est remarquable par sa forte prévalence (30 % après 60 ans) et par la fréquence de ses complications cardiovasculaires. Elle constitue un facteur de risque indépendant majeur d'athérosclérose d'autant qu'elle est souvent associée à ou majore des facteurs de risque comme le diabète, l'athérome, l'obésité ou l'insuffisance rénale. Elle est définie par une élévation permanente de la pression artérielle (PA) à partir d'un seuil arbitraire défini par l'OMS ou un consensus d'expert (sociétés savantes), modulable en fonction du contexte et de la présence d'autres facteurs de risque. L'HTA commune est définie par une PAS ≥ à 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg mais ces seuils sont revus à la baisse en cas de diabète, de syndrome métabolique ou d'insuffisance rénale (aux alentours de 130/80 mmHg) (tableau 41.1).

L'HTA étant un facteur de risque indépendant, graduel et auto-aggravant, sa prise en charge est impérative pour éviter des accidents cardio- et cérébrovasculaires dont le nombre augmente en fonction de la PA (à partir d'un seuil de 120 mmHg) et de l'âge. Par ailleurs, l'HTA est associée à une augmentation nette de la mortalité totale à support principalement cardio- et cérébrovasculaire. Les complications principales sont :

Tableau 41.1 **Hypertension artérielle : classification selon l'HAS (recommandations 2008).**

Catégories	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Objectif thérapeutique	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Optimale	< 120	< 80	Pas de facteur de risque	140	90
Normale	120–129	et/ou 80–84	> 3 FdR ou diabète	130	85
Normale haute	130–139	85–89			
Maladie cardio-vasculaire avérée	120	80			
HTA grade 1	140–159	90–99			
HTA grade 2	160–179	100–109			
HTA grade 3	> 180	> 110			
HTA systolique isolée	> 140	< 90			

- l'insuffisance cardiaque par l'hypertrophie ventriculaire gauche et les troubles du rythme et les conséquences ischémiques par un surcroît des besoins myocardiques;
- les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques;
- les accidents rétiniens;
- la néphro-angiosclérose conduisant à l'insuffisance rénale et majorant l'HTA.

Diagnostic de l'HTA

Il repose sur la mesure tensionnelle avec brassard effectuée dans des conditions standardisées par mesure auscultatoire conventionnelle ou par automesure, éventuellement complétée par une mesure automatique ambulatoire de la PA (MAPA). La mesure se fait en position assise ou couchée ou en orthostatisme chez la personne âgée après quelques minutes de repos. Le brassard devrait être adapté au diamètre brachial (brassard plus large chez l'obèse). Il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical pour confirmer l'HTA avant le début d'un traitement médicamenteux. En cas de syndrome de la blouse blanche ou d'une labilité tensionnelle marquée, il y a lieu de réaliser une surveillance au long cours pour dépister l'évolution vers une HTA permanente.

Aspects nutritionnels de l'HTA

Les recommandations diététiques jouent un rôle dans la prévention et le traitement optimisé de cette affection définie par des mesures quantitatives et exposent à des complications.

Consommation de sel (NaCl)

C'est un déterminant majeur d'HTA auprès des sujets de la population dits « sensibles au sel » (environ 15 % de la population générale). Il existe une relation entre la consommation de sel et la PA par un mécanisme de régulation intrarénal lié à la natriurèse de pression. Les données épidémiologiques indiquent que le niveau d'apport en sel est associé à une élévation de la pression artérielle moyenne. Dans les rares sociétés à très faible apport sodé, la PA ne s'élève pratiquement pas avec l'âge. En revanche, les populations ayant une consommation de sel traditionnellement très élevée présentent une prévalence élevée d'HTA et une incidence importante d'AVC. La réduction de l'apport sodé moyen estimé en France à 8,5 g/j pour un besoin de 2,5 g/j est l'un des grands objectifs de la promotion de la santé publique dans le but de prévenir l'HTA. Cette approche relayée par le PNNS, qui ne fixe que des objectifs qualitatifs avec des conseils de réduction de la consommation usuelle, pourrait diminuer l'incidence de l'HTA de 15 % en France. Il serait souhaitable de consommer moins de 6 g/j de sel notamment par les femmes enceintes, les personnes âgées et les sujets présentant une insulino-résistance, populations qui sont les plus « sensibles » au sel. Cette réduction relativement modeste de l'apport en sel dont les effets bénéfiques sur la PA ont été confirmés par une méta-analyse de grande envergure doit être la première arme de prévention et de traitement de l'HTA commune avec une baisse escomptée de 6 mmHg pour la PAS et de 2,5 mmHg pour la PAD.

Le bénéfice des fruits et légumes

L'approche nutritionnelle de la prévention et du traitement de l'HTA ne se résume pas à la problématique du sel. L'étude d'intervention randomisée DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) a démontré qu'un régime riche en fruits et légumes (> 5 portions par jour) et en produits laitiers allégés (> 3 portions par jour) entraînait une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique comparable à celle observée sous un traitement pharmacologique (jusqu'à 10 mmHg pour le PAS). Cet effet a été expliqué par l'apport élevé en potassium et en calcium. La restriction sodée a un faible effet additif. Ces résultats sont cohérents avec la mise en évidence d'une relation inverse entre l'apport potassique et la pression artérielle. Une supplémentation potassique de 2 g/j réduit la PA systolique de 3 mmHg et la PA diastolique de 2 mmHg. Cet effet bénéfique est d'autant plus apparent que la consommation sodée est plus élevée. Un apport élevé en magnésium est également associé à une diminution modeste de la pression artérielle. Le régime de type méditerranéen est un bon modèle alimentaire à préconiser dans l'HTA.

L'effet favorable des fruits et légumes peut être interprété à la lumière de leur apport élevé en potassium et de leur faible teneur en sodium. Il est plus certainement la marque d'une alimentation moins énergétique. En effet le contrôle du poids et la réduction des apports carnés ont été associés à une diminution significative de la pression artérielle.

Apport potassique et calcique

La PA est inversement proportionnelle à l'apport potassique. Pour autant une supplémentation systématique en potassium n'est pas concevable. La relation entre apport calcique et l'HTA est controversée.

Alcool

Des conseils de tempérance ou de sevrage alcoolique sont justifiés par l'effet vasopresseur de la consommation d'alcool qui chez certains sujets apparaît pour des consommations relativement modestes et réduit l'efficacité des thérapeutiques. Au-delà de 3 verres/j, les boissons alcooliques ont un effet presseur certain. On estime que 10 % des hypertendus traités en France n'auraient pas besoin de l'être s'ils réduisaient leur consommation alcoolique.

Mesures hygiéno-diététiques

- Le surpoids et l'obésité de type androïde sont fréquemment compliqués d'une HTA. La perte de poids est associée à une diminution de la PA estimée à 1 mmHg par kg de poids. Idéalement un hypertendu devrait avoir un IMC < 25 kg/m^2.
- L'**activité physique** régulière est un autre élément important du contrôle tensionnel, au même titre que le sevrage tabagique.

Ces mesures hygiéno-diététiques sont valables pour l'ensemble de la population mais plus encore chez les sujets à risque d'HTA, chez ceux qui ont une pression artérielle

« normale haute » et chez l'ensemble des hypertendus traités. Elles sont d'autant plus pertinentes qu'elles améliorent la performance des traitements médicamenteux et contribuent au contrôle des facteurs de risque associés. Elles doivent être renforcées en cas d'échappement thérapeutique.

Insuffisance cardiaque

La prévalence de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique ne cesse de s'accroître avec le vieillissement de la population (11,6 pour 1 000 au-delà de 85 ans) au point de constituer un problème de santé publique. Caractérisée par l'incapacité du cœur à assurer un débit circulatoire suffisant pour satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme, l'insuffisance cardiaque est l'aboutissement de diverses cardiopathies valvulaires, ischémiques, hypertensives, infectieuses, dégénératives ou par surcharge. Son mécanisme est dominé par la diminution de la capacité contractile du myocarde. La baisse du débit cardiaque est à l'origine d'une vasoconstriction périphérique adaptative et d'une rétention sodée par activation du SRAA qui aboutit à une décompensation œdémateuse.

Le tableau clinique d'insuffisance cardiaque est précédé par des anomalies hémodynamiques bien caractérisées en échocardiographie.

Mesures hygiéno-diététiques

Il est souhaitable d'avoir une alimentation équilibrée, diversifiée et peu énergétique avec un apport en sel réduit à environ 6 g de NaCl/j. Lorsque l'IC est décompensée et notamment dans sa forme œdémateuse, les apports sodés doivent être restreints à 4 g de NaCl/j, soit moins de 2 g de sodium, ce qui nécessite une prescription spécifique en veillant toutefois à conserver la palatabilité des aliments par la condimentation pour prévenir une anorexie iatrogène. Dans les formes réfractaires au traitement conventionnel dont les diurétiques, les apports en sel sont encore minorés pour obtenir un régime sans sel strict apportant moins de 500 mg de sodium par jour. Ce dernier, difficile à mettre en œuvre à domicile, est exceptionnellement prescrit aujourd'hui compte tenu de ses inconvénients (carence calcique puisque les laitages sont prohibés, anorexigène, majoration de la dénutrition, risque d'hypotension orthostatique).

Autres mesures diététiques

Bien que ces mesures n'aient pas été évaluées de façon prospective, il paraît licite de recommander la consommation d'aliments aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (huile de poisson, olives, noix, noisettes, fruits et légumes). Ces mesures s'ajoutent à celles qui étaient indiquées pour le traitement des affections causales de l'insuffisance cardiaque que sont les maladies ischémiques du cœur (dyslipoprotéinémie, coronaropathie) et l'HTA. Le régime sans sel strict n'a guère d'indication que dans l'insuffisance cardiaque décompensée réfractaire au traitement.

Cachexie cardiaque

La « cachexie cardiaque » correspond à une perte de poids parfois rapide qui survient en cas de décompensation. Elle est à interpréter comme un marqueur de gravité, tout en étant par elle-même un facteur d'aggravation de la maladie. Elle est comparable à l'amaigrissement observé dans d'autres maladies comme le cancer, l'insuffisance respiratoire décompensée ou le sida. Environ 50 % des patients en IC sévère présentent un état de dénutrition. Cet état implique une diminution des défenses, un état d'agression à bas bruit où interviennent des cytokines générant entre autres une anorexie et une sarcopénie. Dans ces cas extrêmes, des prises alimentaires petites mais fréquentes sont à conseiller. Les facteurs nutritionnels jouent un rôle si important dans la physiopathologie de l'IC que certains ont conseillé une supplémentation en micronutriments à type d'antioxydants et de vitamines du groupe B. Il va de soi qu'à ce stade un régime désodé sévère est nécessaire en dépit de ses effets anorexiants qui peuvent être contournés par la prescription des compléments nutritifs oraux. L'enjeu est en effet d'obtenir une augmentation du poids corporel sans apparition d'œdèmes.

Maladies coronariennes

La physiopathologie des maladies coronariennes étant dominée par l'artériosclérose, les mesures nutritionnelles sont envisagées dans le chapitre consacré aux dyslipidémies et à l'athérome même si l'hypercholestérolémie n'est que l'un des facteurs étiologiques à prendre en compte. Globalement, le modèle alimentaire le plus approprié à la pathologie coronarienne est l'alimentation méditerranéenne ; c'est en tout cas dans les régions méditerranéennes que la prévalence des coronaropathies est la plus basse. En revanche, le style alimentaire de type « western » est associé à une prévalence accrue. Plusieurs pathologies nutritionnelles sont associées à une augmentation du risque coronarien : diabète, syndrome métabolique, obésité androïde.

Mort subite

La mort subite représente plus de 10 % des décès de cause naturelle. Une cause cardiaque, largement dominée par la maladie coronarienne, est retrouvée dans 90 % des cas. Le mécanisme en est souvent un trouble du rythme ventriculaire. La fréquence de ce type de mort qui touche parfois des sportifs jeunes et des adultes sans cardiopathie connue a suscité des recherches qui ont permis d'identifier des pathologies parfois infracliniques à haut risque comme la cardiomyopathie obstructive, le prolapsus de la valve mitrale, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT long congénital ou la dysplasie ventriculaire droite arythmogène.

La prévention primaire de la mort subite en présence d'une cardiopathie arythmogène connue repose aujourd'hui sur le défibrillateur automatique implantable prophylactique. Une mention particulière doit être faite de l'intérêt d'une alimentation riche en poissons ou enrichie en acides gras oméga 3. Il a été démontré que ces acides gras avaient un potentiel anti-arythmique et antitachycardisant. Leur administration dans

le post-infarctus immédiat est associée à une diminution très significative de la mort subite précoce. Un tel effet bénéfique sur la prévention de la mort subite a également été suggéré chez les sujets indemnes de pathologie cardiaque.

Bibliographie

Azhar G, Wei JY. Nutrition and cardiac cachexia. Curr Op Nutr Metab Care 2006 ; 9 : 18–23.

Getz GS, Reardon CA. Nutrition and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007 ; 27 : 2499–506.

Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, et al. Cardiovascular risk factors as determinants of 25-year all-cause mortality in the seven countries study. Eur J Epidemiol 2001 ; 17 : 337–46.

Myers VH, Champagne CM. Nutritional effects on blood pressure. Curr Opin Lipidol 2007 ; 18 : 20–4.

Van Horn L, MC Coin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc, 108 ; 2008. p. 287–331.

Whelton PK, HE J, Cutler JA, Brancati FL, et al. Effects of oral potassium on blood pressure : meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 277 : 1997. p. 1624–32.

Chapitre 42

Nutrition et pathologie gastro-intestinale

PLAN DU CHAPITRE

L'alimentation et les fonctions digestives sont étroitement liées et les répercussions de l'une sur l'autre sont nombreuses. La digestion et l'absorption des aliments et des nutriments supposent l'intégrité du tube digestif mais aussi l'intégrité des fonctions hépatobiliaires et pancréatiques pour empêcher une malabsorption et une dénutrition. Digestion et absorption résultent de la sécrétion d'enzymes, d'électrolytes et d'eau, du péristaltisme, de la bonne qualité de la barrière protectrice à l'encontre des micro-organismes et du renfort apporté par les sécrétions biliopancréatiques notamment pour la digestion des lipides. Toute défaillance partielle peut être à l'origine d'un inconfort ou d'une dysnutrition.

De nombreux troubles fonctionnels (douleurs, diarrhées, constipation, flatulences, nausées, vomissements) peuvent être modulés par l'alimentation.

Pathologie digestive

Reflux gastro-œsophagien et hernie hiatale

La perturbation du péristaltisme œsophagien associée à une relaxation du sphincter œsophagien inférieur est à l'origine d'un reflux gastro-œsophagien permanent ou intermittent du contenu gastrique vers l'œsophage. Les symptômes les plus caractéristiques sont la sensation de brûlures rétrosternales ascendantes et les régurgitations acides (pyrosis) facilitées par les postures (signe du lacet de chaussure).

Les consignes diététiques ont perdu de leur importance depuis l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Il est néanmoins recommandé d'éviter les repas abondants et les excès de toutes sortes : calories, graisses, alcool, café et chocolat, ces derniers aliments diminuant la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. D'autres mesures d'appoint sont conseillées : éviter les boissons trop chaudes, respecter un intervalle minimal de 3 heures entre le dîner et le coucher, surélever de 45° la tête du lit, ne pas porter de vêtements serrés autour de l'abdomen.

Les recommandations précédentes s'appliquent également en cas de hernie hiatale qui est une autre cause de reflux.

Maladies de l'estomac

- **Dyspepsie** : l'estomac brasse les aliments en chyme et exerce une fonction de réservoir dont la vidange contrôlée évite l'arrivée brutale dans l'intestin. Il participe à la digestion des protéines par la sécrétion d'acide et d'enzymes et produit les facteurs intrinsèques, indispensables à l'absorption de la vitamine B12. Une dysfonction gastrique se manifeste par des épigastralgies, des nausées, des vomissements et, plus souvent, par une dyspepsie qui peut être améliorée par des mesures générales :
  - corriger une tachyphagie ;
  - ne pas ingérer des quantités importantes d'eau juste avant ou juste après un repas pour ne pas diluer les sécrétions gastriques ;
  - éviter les repas abondants et gras ;
  - éviter l'ingestion de boissons glacées (elles provoquent des contractions inadaptées du pylore et de la vésicule) ;
  - évincer les boissons fortement gazeuses ;
  - manger à heure fixe et dans le calme ;
  - limiter la consommation d'alcool ;
  - prendre les médicaments qui agressent la muqueuse au milieu des repas (AINS, aspirine, sels de potassium) ;
  - éviter les épices et les condiments acides ;
  - limiter les aliments trop salés ou trop sucrés (hypertoniques) qui provoquent une hypersécrétion gastrique.
- **Gastrite chronique** : due à un processus inflammatoire et progressivement atrophiant, elle est d'origine multifactorielle. Sa symptomatologie n'est pas plus spécifique que les recommandations hygiéno-diététiques générales précédentes.
- **Maladie ulcéreuse gastroduodénale** : sa prise en charge et son pronostic ont été bouleversés par les IPP. La

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

diétothérapie spécifique n'a plus lieu d'être en dehors des poussées hyperalgiques. Il était coutumier de prescrire un régime lacté semi-intégral pendant 3 jours avec des bouillies à base d'avoine ou de semoule, des biscottes et des compotes de fruit sucrées. Ce régime a beaucoup perdu de sa pertinence et, le plus souvent, on se contente de mesures générales en insistant sur la prise régulière des repas.

- **Chirurgie gastrique** : une gastrectomie partielle ou totale expose au risque de « syndrome du petit estomac » avec une sensation de distension digestive postprandiale précoce. Il est souhaitable de fractionner les repas et d'éviter les apports caloriques ou liquidiens excessifs. De principe, il faut préconiser l'administration de vitamine B12 par voie parentérale pour pallier le déficit en facteur intrinsèque. La résection du sphincter pylorique favorise l'inondation rapide du jéjunum par un bol alimentaire qui, lorsqu'il est hypertonique et « trop sucré », est responsable d'un *dumping syndrome* et de malaises hypoglycémiques liés à un hyperinsulinisme réactionnel. Le fractionnement en 5 à 6 repas (3 repas et 2 collations) est indispensable. Il est souhaitable d'éviter les aliments trop salés et trop sucrés et de boire pendant le repas. Les apports protidiques sont à privilégier. Il y a lieu de compenser la malabsorption en fer, en calcium et en vitamine B12.

Pathologie du grêle et du côlon

C'est dans l'intestin grêle que sont absorbés les divers nutriments principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. La vitamine B12 et les acides biliaires sont exclusivement absorbés dans l'iléon. La fonction principale du côlon est d'absorber les électrolytes et l'eau en excès. C'est dans le côlon que sont transformées de nombreuses substances imparfaitement digérées grâce à l'action du microbiote.

Constipation

La constipation est définie par une défécation rare (3 selles maximum par semaine ou selles quotidiennes < 50 g) et souvent difficile. Elle est due à un ralentissement du transit, à une insuffisance de résidus alimentaires, à une insuffisance d'hydratation ou à une anomalie de la vidange recto-sigmoïdienne souvent réflexe ou rituelle qui ne doit pas être confondue avec la dyschésie qui est la difficulté à évacuer une selle trop dure.

Avant de conclure à une constipation primitive, il est nécessaire d'éliminer une cause digestive ou extradigestive parmi lesquelles le cancer colorectal, la sigmoïdite diverticulaire, les affections proctologiques, les affections neurologiques et endocriniennes (hypothyroïdie, hyperparathyroïdie et surtout neuropathie diabétique).

L'objectif thérapeutique est d'assurer un transit régulier et durable, et non d'obtenir une selle ponctuelle de soulagement. Les laxatifs sont indésirables car ils pérennisent souvent l'affection en la faisant passer d'un mode fonctionnel à un mode organique. Les mesures les plus utiles visent à augmenter l'hydratation et le volume des selles, ce qui favorise le péristaltisme (tableau 42.1).

Tableau 42.1 **Principes généraux du traitement de la constipation.**

Sélection des aliments et préparations	
Autorisés	**Déconseillés**
Lait entier, fromages à pâte dure Poissons Pain complet Légumes après avoir vérifié leur tolérance Fruits et fruits secs Corps gras non cuisinés Cuisson à l'eau, au four, au grill, en papillote, à l'étouffée, etc.	Fromages fermentés et bleus Viandes grasses, charcuteries grasses Pain frais Légumes secs Fruits oléagineux Corps gras cuits, chauffés Cuisson en sauce ou en ragoût, limiter la friture
Utiliser des moyens permettant d'éviter l'abus de médicaments : – gressins au son – pain au son – céréales aux fibres	

Les conseils diététiques sont au premier plan. Ils prennent en compte les habitudes alimentaires et veillent à corriger les consommations insuffisantes. L'attention doit porter sur l'hydratation et l'ingestion de fibres alimentaires. Celles-ci parviennent dans le côlon où elles sont partiellement hydrolysées. Elles augmentent le poids des selles par leur propriété hydrophile. Les fibres sont présentes en quantité importante dans le son et, en plus petites quantités, dans les légumes verts et les fruits. La dose souhaitable est de 15 à 30 g/j. Les fibres insolubles (son) augmentent davantage le poids des selles. La tolérance clinique des fibres étant variable, il y a lieu d'augmenter progressivement la ration en ayant par exemple recours au pain au son (une tranche apporte 3 grammes de fibres). L'efficacité des fibres solubles est bien moindre que celle des fibres insolubles.

La lutte contre l'atonie intestinale passe par la consommation d'aliments fermentescibles (amidon des farineux et légumineuses), de lait (le lactose stimule le transit) et de fruits qui contiennent du fructose. Les eaux riches en sulfate de magnésium (Hépar®), les pruneaux au pouvoir sécrétagogue peuvent être proposés, de même que les petits moyens qui déclenchent le réflexe gastrocolique, comme la consommation d'eau froide le matin au lever. Le lactose contenu dans le lait peut avoir un effet osmotique suffisant pour provoquer une exonération. Les prébiotiques (fructo-oligosaccharides) et surtout les probiotiques (*Bifidobacterium lactis* DN-173 010, commercialisé sous le nom d'Activia®, par Danone) ont fait l'objet d'études en double insu probantes avec un raccourcissement du temps de transit des sujets à transit lent.

Les mucilages (ispaghule, karaya…) et les disaccharides de synthèse (lactulose, lactitol, mannitol, sorbitol) non digestibles agissent comme des équivalents de fibres.

L'activité physique contribue à lutter contre la constipation.

Diarrhée

Définie par l'émission de selles (semi)liquides et trop nombreuses, la diarrhée peut être aiguë ou chronique. Dans ce

dernier cas elle est secondaire à une atteinte lésionnelle de la paroi intestinale, à un syndrome de maldigestion/malabsorption, à une perturbation du microbiote ou à une anomalie fonctionnelle comme dans la diarrhée motrice.

La diarrhée est la conséquence de plusieurs processus souvent intriqués :

- l'hypermotricité : définie par une accélération de transit objectivable par l'épreuve au rouge carmin, elle peut être secondaire à des désordres hormonaux : hyperthyroïdie, cancer médullaire de la thyroïde, gastrinome, vipome, syndrome carcinoïde… Commune, elle dépend souvent de l'environnement et a valeur de manifestation psychosomatique ;
- l'hypersécrétion hydroélectrolytique induite par les hormones responsables de l'hypermotricité, par des toxines (diarrhée aiguë), par diverses substances irritantes dont les sels biliaires ;
- l'hyperosmolarité intestinale induites par des substances non absorbables notamment en cas d'intolérance à certains glucides (fructo-oligo-saccharides ou FODMAP) ;
- la maldigestion par carence enzymatique ou par anomalie chimique d'origine gastrique, pancréatique ou intestinale.

Traitement non spécifique des diarrhées

Il convient d'éviter les aliments majorant le risque de diarrhée de par leur effet sécrétoire (pruneaux) ou leur pouvoir osmotique : lait (lactose), boissons et fruits contenant des sucre-alcools ou du fructose. La déperdition hydroélectrolytique doit être compensée par un apport en sel et en boissons, l'eau seule ne suffisant pas.

Diarrhée aiguë

Le traitement se base sur une mise au repos du tractus intestinal :

- diète hydrique à la phase initiale avec consommation d'environ 2 litres d'eau modérément sucrée sous forme de tisane, d'eau salée de cuisson de légumes ou d'eau de riz. De la pulpe de caroube (Arobon®, 20 à 50 g/j) ou des pommes pelées râpées riches en pectine permettent de ralentir le transit et contribuent à adsorber l'eau ;
- rien ne vaut le traditionnel régime de riz et bouillons salés ;
- après 24 à 48 heures, proposer un régime sans résidus. Seuls sont tolérés les aliments n'apportant pas de fibres ou d'irritants coliques (aliments fermentescibles) : céréales raffinées, riz, pâtes, viandes maigres, poissons, œufs, yaourt, lait sans lactose, beurre (20 g) ou huile (1 c. à soupe), eau plate, bouillon de légume. Tout légume et tout fruit doivent être exclus ;
- par la suite, un régime de confort intestinal sera prescrit.

Diarrhée chronique

Le régime sans résidu peut être préconisé transitoirement en testant progressivement la tolérance alimentaire. Un régime de confort intestinal est institué (tableau 42.2) mais l'objectif est de rétablir une alimentation équilibrée standard avec, selon besoin, éviction d'un aliment présumé déclencheur de la diarrhée motrice (importante susceptibilité individuelle).

Tableau 42.2 **Principes du régime dit de « confort intestinal ».**

Sélectionner les aliments	
Aliments autorisés	**Aliments déconseillés**
Lait sans lactose et écrémé Fromages à pâte dure Viandes maigres, volailles Poissons Œufs Céréales raffinées, fécule, tapioca, maïzena Pain blanc rassis, gâteaux secs Légumes pauvres en lignines, cuits Fruits pelés mûrs et plutôt cuits Jus de fruits filtrés Corps gras en quantité modérée Eau plate, infusion	Lait entier Fromages fermentés Viandes grasses, charcuterie sauf jambon Poisson gras Farines de céréales complètes, pain au son, pain frais Légumes riches en lignine (artichaut, choux, choucroute, concombre, épinards, navets, radis, salsifis, tomates non pelée) Tous les légumes secs et non cuits Fruits peu mûrs, non pelés Corps gras cuits Vin, bière, cidre, eau gazeuse
Conseils utiles : – pas plus d'un repas de féculent ou d'un plat de légumes verts par jour – consommer des pommes pelées râpées – détecter les aliments déclenchant les troubles	

Colopathie fonctionnelle : l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) fréquent (20 % de la population féminine adulte) n'est pas une maladie organique. Il associe plusieurs symptômes : douleurs abdominales, ballonnements, flatulences, troubles du transit.

Le SII procède principalement d'une motilité gastro-intestinale anormale, d'une hypersensibilité viscérale à la distension favorisée par le stress et le contexte psychologique, des anomalies quantitatives et qualitatives du microbiote intestinal et une perméabilité intestinale accrue chez certains malades avec forme diarrhéique. La plupart des patients avec SII considèrent que l'alimentation est un facteur important et déclenchant des troubles et prennent souvent des mesures d'évictions alimentaires plus ou moins justifiées.

Les effets d'un régime alimentaire sur ces symptômes sont difficiles à établir avec certitude d'autant qu'un traitement par placebo s'avère efficace dans 40 % des cas. En fait, les données statistiques sont en faveur du soulagement de seulement un quart des patients par un régime variable selon les études. Sur la base du régime de confort intestinal (tableau 42.2) peuvent se greffer des éléments plus spécifiques de restriction ou de supplémentation. Il est souhaitable de restreindre :

- la consommation d'aliments qui exercent un effet osmotique et exacerbent la distension viscérale. Il en est ainsi des « FODMAP » (*fermentescibles, oligosaccharides, dissacharides, monosaccharides and polyols*) qui rassemblent le fructose et les fructanes (fructo-oligosaccharides), le lactose, le sorbitol, le mannitol, le xylitol et le maltitol dont certains sont présents dans les fruits et le miel et dont d'autres sont ajoutés aux produits de régime alimentaire « sans sucres ». Les FODMAP accroissent l'inconfort

digestif (douleurs, ballonnements, flatulences) parce qu'ils fermentent rapidement et qu'ils exercent une charge osmotique favorisant un afflux d'eau dans la lumière intestinale à l'origine d'une distension luminale ;
- la consommation d'aliments fermentescibles ou qui produisent de grandes quantités de gaz : choux, oignons, haricots, bananes, céleri, etc.
- le café, le thé et le chocolat riches en xanthine qui stimulent la motricité gastro-intestinale et peuvent être responsables de diarrhée ;
- les fibres qui ont des effets contrastés et augmentent plus souvent les symptômes qu'elles ne les améliorent. Certains aliments pourraient soulager les troubles. Une méta-analyse des études ayant évalué l'apport d'une supplémentation en fibres n'est pas très concluante et montre même un effet plutôt péjoratif à l'exception de l'ispaghule ;
- les aliments considérés (à tort ou à raison) comme déclencheurs en tâchant d'en limiter le nombre afin de ne pas créer de déséquilibre alimentaire ou de carence. Il n'y a pas lieu d'exclure le gluten en l'absence de maladie cœliaque documentée. Pourtant, des essais récents d'exclusion/réintroduction de gluten suggèrent qu'un sous-groupe de patients profitait d'une exclusion du gluten bien qu'ils n'aient présenté aucun des stigmates d'une maladie cœliaque.

Certains aliments pourraient soulager les troubles. Des essais randomisés ont mis en évidence l'intérêt, inconstant, de certains probiotiques commercialisés (souche *Bifidobacterium lactis* DN-173 010). Plusieurs méta-analyses concluent plutôt à un effet favorable des probiotiques qui sont à considérer comme une solution thérapeutique nouvelle à tenter.

Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI)

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique évoluent par poussées entrecoupées de rémissions. En dehors de l'atteinte de l'iléon terminal qui est le site le plus fréquemment lésé, la maladie de Crohn peut affecter n'importe quelle partie du tube digestif. La symptomatologie est dominée par la diarrhée, des émissions sanglantes, des douleurs abdominales, une perte de poids, des signes cutanés et rhumatologiques.

Traitement diététique des MICI

L'évolution des MICI a été grandement améliorée grâce aux immuno-suppresseurs et aux biothérapies. Elles bénéficient néanmoins d'une approche diététique, tout particulièrement lors des poussées bien que le régime n'influence pas l'évolutivité de la maladie et la récidive des poussées.

En phase de poussée, le confort des patients est amélioré par un régime pauvre en lactose et en résidus qui permet de diminuer les douleurs abdominales et la diarrhée. Ce régime est élargi aussitôt que l'état s'améliore pour ne pas induire de carences ou majorer l'anorexie.

Le recours à la nutrition artificielle peut être proposé dans les poussées de maladie de Crohn pour une « mise au repos du tube digestif ». La nutrition entérale, aussi efficace que la nutrition parentérale, doit être privilégiée. Un bénéfice a été observé dans plus de 50 % des poussées modérées dans un délai d'environ 4 semaines. Elle est conseillée chez les malades dénutris et résistants au traitement immuno-modulateur.

En période de rémission, il n'y a pas de régime particulier à instituer. Un régime sans fibres longues est toutefois utile en cas de sténoses de l'intestin grêle symptomatiques pour limiter le risque d'occlusion. Une supplémentation nutritionnelle spécifique permet de corriger les carences liées à la malabsorption grêlique et aux traitements : calcium et vitamine D en cas de corticothérapie, folates en cas de traitement par méthotrexate ou sulfasalazine, fer en cas d'anémie, zinc en cas de fistules, vitamine B12 en cas de résection iléale.

Diverticulose colique

Les régimes enrichis en fibres n'ont pas de vertu préventive des poussées de diverticulite. En cas de poussée, c'est un régime sans fibres qui est conseillé pour soulager les symptômes. Par la suite, le régime conseillé peut être celui dit de « confort intestinal » ou libre.

Chirurgie de l'intestin

Intestin grêle

Les conséquences d'une résection de l'intestin grêle dépendent de la longueur du segment amputé. Les résections iléales courtes comme dans la maladie de Crohn peuvent être symptomatiques en raison d'une malabsorption des acides biliaires (diarrhée) et de la vitamine B12. Un apport suffisant de calcium permet de réduire le risque de lithiase urinaire oxalique lié à ce type d'intervention.

Syndrome du grêle court

La résection du grêle laissant en place moins de 2 mètres, entraîne des pertes hydroélectrolytiques et une malabsorption. Un traitement médicamenteux pour réduire les sécrétions et favoriser l'adaptation intestinale est utile, mais ce sont les modalités d'alimentation qui sont au-devant de la prise en charge. Tout doit être fait pour maintenir une alimentation entérale, si possible orale. La prise en charge diététique se fait à la carte selon la nature des troubles qui dépend beaucoup des procédures chirurgicales. Une supplémentation orale ou parentérale en vitamines liposolubles et en oligoéléments (notamment le zinc) est indiquée chez la majorité des malades. La nutrition parentérale, habituellement nécessaire à la phase aiguë postopératoire, reste indispensable en cas d'insuffisance intestinale sévère chronique persistante. Elle est alors administrée à domicile sous couvert d'une prescription diététique et médicamenteuse spécialisée.

Colectomie

La colectomie partielle peut être compliquée d'une diarrhée plus ou moins chronique qui se gère par une réduction des apports en fibres et en lait.

Intolérances alimentaires chroniques

Les intolérances alimentaires sont beaucoup plus fréquentes que l'allergie, avec laquelle elles ne doivent pas être confondues. Les troubles induits par la consommation d'un aliment sont dose-dépendants et insignifiants lorsque de faibles quantités sont ingérées. Chez l'adulte, les intolérances alimentaires les plus fréquentes s'expliquent par un effet osmotique et une fermentation excessive lors de l'ingestion d'aliments contenant des quantités importantes de sucres non digérés.

Intolérance au lactose

En France, la malabsorption du lactose est fréquente et estimée à 20 % dans le Nord et 50 % dans le Sud. Des signes d'intolérance au lactose apparaissent chez 20 % d'entre eux quand ils consomment 12 g de lactose en une prise (équivalent de 250 mL de lait). Contrairement à une opinion répandue, il n'y a pas d'adaptation des sujets intolérants à une consommation prolongée de lactose par induction de l'activité lactase déficiente.

Le lactose, principal glucide du lait, est un disaccharide seulement absorbable après digestion dans l'intestin grêle par une lactase. La lactase intestinale diminue chez 80 % des adultes à environ 10 % de sa valeur initiale du fait d'un déclin progressif irréversible à partir de l'enfance. Les sujets dits « lactase-persistants » conservent une activité lactase intestinale proche de celle d'un nourrisson leur permettant de consommer du lait sans limite alors que les sujets hypolactasiques ne tolèrent pas plus de 7 g de lactose par jour (environ 150 mL de lait). En revanche, les sujets alactasiques ressentent déjà des troubles pour cette dose. La fraction de lactose non digéré est fermentée dans le côlon par le microbiote.

Les sujets intolérants ressentent des ballonnements, un excès de gaz et, plus rarement, des douleurs abdominales et une diarrhée liquide d'origine osmotique. En dépit de l'adaptabilité du microbiote, il n'a pas été démontré d'adaptation clinique des sujets intolérants à une consommation prolongée de lactose.

Le diagnostic peut être fait par un test au lactose avec mesure de l'hydrogène expiré (*breath test*) qui évalue la présence d'hydrogène dans l'air expiré avant et après l'ingestion de lactose (20 g en général).

Conseils pratiques en cas d'intolérance au lactose

Le maintien du lactose dans l'alimentation est possible au prix de quelques conseils diététiques simples :

- réduire la charge en lactose grâce à l'utilisation de laits hydrolysés ;
- consommer de la lactase sous forme de bactéries vivantes contenues dans le yaourt et les laits fermentés ;
- supprimer le lait consommé à jeun (vidange gastrique rapide) et privilégier la consommation de yaourts ou de laitages avec les repas parce que les facteurs qui ralentissent la vidange gastrique améliorent la digestibilité du lactose. C'est la raison pour laquelle le lactose du lait entier ou ingéré avec du cacao et des fibres alimentaires ou au sein d'un repas est mieux digéré que celui du lait écrémé ou consommé à jeun.

Autres intolérances digestives

Les intolérances aux sucres comme le fructose et le sorbitol ou les oligosaccharides indigestes de type « FODMAP » sont d'actualité car ils sont contenus dans l'alimentation industrielle (édulcorants ou succédanés du sucre). Leur absorption intestinale incomplète est responsable de signes digestifs qui dépendent de la dose ingérée. Un régime pauvre en fructose et en sorbitol permet de contrôler ces intolérances.

Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune liée à une intolérance à des protéines du gluten (constituant du blé, seigle, orge). Elle constitue la cause la plus fréquente de diarrhée par malabsorption. Il ne s'agit pas d'une allergie. Il existe une prédisposition génétique (HLA-DQ2 ou DQ8). Son diagnostic repose sur la sérologie (anticorps antitransglutaminase de classe IgA) et sur les biopsies duodénales montrant une infiltration lymphocytaire intra-épithéliale et une atrophie villositaire. La triade symptomatique classique « diarrhée chronique-stéatorrhée-amaigrissement » associée à des douleurs abdominales et à un excès de gaz est de moins en moins fréquente au profit de formes cliniques pauci-symptomatiques, voire asymptomatiques, responsables de manifestations carentielles tardives et apparemment isolées.

Le gluten est la fraction protéique du blé, du seigle, de l'épeautre et de l'orge. L'exclusion totale et définitive de ces céréales (auxquelles on adjoint de principe l'avoine pour des raisons de manipulation commune avec ces céréales) est le seul traitement de la maladie cœliaque. L'exclusion de tout gluten fait disparaître les complications à distance telles que l'ostéopénie et le rare lymphome T intestinal. Il s'agit d'un régime difficile, contraignant, gênant la vie sociale car le gluten est très largement utilisé dans l'industrie agroalimentaire et même dans l'industrie pharmaceutique. L'exclusion du gluten empêche de se restaurer en dehors de chez soi.

Le gluten est absent dans le riz, le maïs, le soja, le tapioca, le millet, les grains de sarrasin, les pommes de terre et les marrons. La fécule de pomme de terre, la crème de riz et l'amidon de maïs peuvent être employés pour la préparation du pain, des pâtisseries et des gâteaux. Le rôle de l'éducation nutritionnelle est primordial : information sur la nature de la maladie, sur le régime avec remise d'une liste des aliments interdits et autorisés, apprentissage de la lecture de l'étiquetage (le logo d'un épi de blé barré indique l'absence de gluten d'un produit alimentaire), apprentissage de nouvelles procédures culinaires… L'aide d'une diététicienne est indispensable (tableau 42.3). Le surcoût lié à l'utilisation d'aliments ou de farines sans gluten fait l'objet d'une prise en charge partielle par les organismes de Sécurité sociale (arrêté du 30/04/96, publié au Journal Officiel du 18/05/96 et modification de la codification de la liste des produits et prestations remboursables prévus à l'article L165-1 du Code de la Sécurité sociale par arrêté du 25/03/04 publié au Journal Officiel le 01/04/04.

La mauvaise observance du régime est la première cause de mauvaise réponse clinique au bout de quelques semaines. L'enquête diététique s'attache à rechercher les erreurs. L'échappement à un régime bien conduit doit faire suspecter un lymphome malin du grêle.

Tableau 42.3 **Alimentation et régime sans gluten.**

Aliments	Autorisés	Interdits
Lait et produits laitiers	Lait Yaourts Fromage blanc Fromages à pâte cuite ou pressée	Desserts lactés à base de céréales et muesli
Viandes	Viandes Plats cuisinés « maison » avec farine autorisée	Viandes panées Viandes en croûtes Raviolis, bouchées, quiches
Œufs	Œufs	
Charcuteries	Charcuteries sans ajout de farine ou de mie de pain	Farces du commerce Pâtés en croûte
Produits de la mer	Poissons et crustacés frais ou surgelés au naturel Poissons fumés, conserves au naturel (huile, vin)	Poissons panés Quenelles, bouchées Préparations cuisinées du commerce
Céréales, féculents, farineux	Soja et farine de soja Maïs et dérivés Riz et dérivés Manioc (tapioca) Sarrasin Millet, sorgho Ignames, pommes de terre Topinambours, quinoa Légumes secs Châtaignes Farine sans gluten et pain « Amidon » issu des céréales autorisées Amidon purifié Avoine (sous réserve)	Blé et dérivés, pain, biscottes, pâtes, farines, semoules, gnocchis Pâtisserie du commerce Gâteaux secs Crêpes au froment Pain azyme Chapelure, pâtes à tarte Épeautre Orge et dérivé (malt), bière Pommes dauphines « Amidon » issu de céréales interdites « Extrait de malt » « Matières amylacées »

Le gluten est une protéine de réserve contenue dans le blé, le seigle, l'orge, l'avoine et l'épeautre. Les aliments manufacturés ne doivent être consommés qu'après un contrôle attentif de l'étiquetage.

Bibliographie

Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable : options thérapeutiques diététiques et pharmacologiques. Gastroenterol Clin Biol 2009 ; 33(Suppl 1) : S68–78.

Maladies hépatobiliaires et pancréatiques

PLAN DU CHAPITRE

Pathologie hépatique

Principales fonctions hépatiques en rapport avec la nutrition

La glycogénogenèse, la glycogénolyse, la glycolyse et la néoglucogenèse hépatiques concourent à l'homéostasie glucosée. Une intolérance au glucose est fréquente au cours des hépatopathies évoluées mais c'est l'hypoglycémie qui est le plus à redouter dans l'insuffisance hépatocellulaire aiguë ou terminale.

Le foie est le lieu de synthèse des protéines dites de la nutrition (albumine, transferrine, préalbumine ou transthyrétine, protéine liant le rétinol). L'atteinte hépatique se traduit par une altération du bilan protéique (diminution de la concentration plasmatique des protéines viscérales) et des acides aminés (augmentation des AA aromatiques et diminution des AA branchés).

Le foie intervient dans le métabolisme lipidique en assurant la synthèse des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines, des sels biliaires et de certaines enzymes contrôlant le métabolisme lipidique. Une cholestase importante se traduit par une hypercholestérolémie.

Le potentiel de stockage hépatique est important. Ceci concerne le domaine énergétique (moins de 100 g de glucose stockés sous forme de glycogène) mais plus encore le domaine des micronutriments qui y sont stockés et parfois transformés (carotène en vitamine A, hydroxylation de la vitamine D, phosphorégulation de la vitamine B6, etc.).

Les répercussions nutritionnelles d'une hépatopathie dépendent de sa cause (alcoolisme), de son caractère aigu ou chronique et de la masse hépatique fonctionnelle résiduelle. Les affections chroniques les plus graves sont à l'origine d'une dénutrition comportant une cachexie avec fonte musculaire et un syndrome œdémato-ascitique.

Quelques maladies hépatiques relèvent d'une prise en charge nutritionnelle et diététique spécifique. Le fameux « régime hépatique » d'autrefois est désuet. Dans sa version moderne, il consiste à supprimer tout apport d'alcool, premier toxique hépatique exogène, et à proposer un apport énergétique adapté aux besoins en préconisant une alimentation équilibrée, diversifiée, à faible densité énergétique et à forte densité nutritionnelle.

Stéatohépatite non alcoolique

La stéatohépatite non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis* [NASH]) est une entité définie par un dépôt excessif de lipides dans le foie (stéatose macrovésiculaire) associé à des signes inflammatoires lobulaires (hépatite) avec présence ou non de fibrose sinusoïdale. La NASH voit sa prévalence augmenter avec l'obésité viscérale à laquelle elle est associée. Elle est très fréquente dans le syndrome métabolique et dans le diabète de type 2, et augmente avec l'âge. Une prise en charge efficace de la NASH est nécessaire en raison de son potentiel évolutif vers une cirrhose (20 % des cas) et vers un carcinome hépatocellulaire.

La stéatose, premier stade de la NASH, est marquée par l'afflux d'AG à partir du tissu adipeux abdominal et par la synthèse *de novo* des AG et des triglycérides à partir d'apports lipidiques excessifs. Elle est favorisée par l'insulinorésistance qui est presque toujours associée à la stéatose. L'accumulation de triglycérides dans le foie et le tissu adipeux entraîne une résistance à l'action de l'insuline.

Les mécanismes du passage de la stéatose vers la stéatohépatite sont encore mal connus mais paraissent liés à l'afflux des AG et aux cytokines pro-inflammatoires sécrétées par le tissu adipeux viscéral. La production excessive de radicaux libres est un autre facteur important puisque les produits de la peroxydation lipidique s'avèrent fibrogènes.

Manifestations cliniques et biologiques

Le plus souvent asymptomatique, la NASH est suspectée devant une anomalie biologique :

- élévation modérée et persistante des transaminases ASAT et/ou ALAT (> 1,5 × N) ;
- dyslipidémie avec diminution du cholestérol-HDL et élévation des triglycérides ;
- hyperglycémie modérée ;

- augmentation de l'activité de la gamma-GT sans perturbation des phosphatases alcalines ou de la bilirubine ;
- hyperferritinémie…

L'imagerie confirme l'hypothèse d'une stéatose avec un aspect « hyperbrillant » du foie dont l'échogénicité est supérieure à celle du rein. Le Fibrotest® permet d'évaluer indirectement la fibrose mais seul l'examen histologique (ponction-biopsie hépatique) permet d'affirmer le diagnostic.

Traitement

La finalité du traitement est d'empêcher l'évolution vers la fibrose. Le traitement vise à améliorer l'insulino-résistance par la perte de poids et l'activité physique, à corriger les conditions métaboliques favorisantes (dyslipidémie, diabète) et à lutter plus spécifiquement contre la stéatose, l'inflammation et la fibrose par des agents hépatoprotecteurs.

La perte de poids est l'objectif thérapeutique le mieux validé. Une perte pondérale de 5 à 10 % du poids corporel, progressive et constante a démontré son intérêt. Un régime trop restrictif expose à un risque d'aggravation paradoxale des lésions de stéatohépatite due à une lipolyse périphérique avec libération des AG libres.

Les performances de la chirurgie bariatrique ont été soulignées. Les bénéfices du traitement chirurgical portent sur les enzymes hépatiques alors que les effets sur l'inflammation et la fibrose sont plus variables.

Le rôle de la composition en nutriments de l'alimentation a été exploré dans des études randomisées portant sur de petits effectifs. Une diminution des graisses saturées (9 % AGS pour un apport lipidique de 30 % *versus* respectivement 14 % et 38 %) n'entraîne pas d'amélioration significative du profil lipidique et des enzymes hépatiques. En revanche, l'enrichissement en AG mono-insaturés (AGMI) d'une ration comportant 40 % de lipides (au détriment des glucides), détermine une amélioration. Quelques études pilotes montrent qu'une supplémentation en AG n-3 (1 g d'huile de poisson/jour) a un effet favorable sur la stéatose et les paramètres biologiques par un effet sur l'inflammation.

Au total, un régime modérément hypocalorique, diversifié, privilégiant les glucides à index glycémique faible et les acides gras mono-insaturés, avec une allocation en AG n-3 optimale associé à la suppression de la consommation d'alcool est le mieux à même d'empêcher la progression de la NASH. En pratique, tout mode alimentaire capable d'améliorer le syndrome métabolique et la sensibilité à l'insuline est utile dans la prise en charge de la NASH.

L'activité physique aérobie doit être mentionnée parmi les traitements adjuvants. Elle agit en augmentant l'oxydation des AG libres, la sensibilité à l'insuline et diminue l'accumulation hépatique des triglycérides.

Cirrhose

La fibrose est la principale complication des maladies hépatiques chroniques. Sa progression conduit à la cirrhose, source de morbimortalité élevée. Le degré de fibrose peut être apprécié par une biopsie qui reste l'examen de référence. Des techniques non invasives comme le Fibrotest®, qui est un score utilisant des marqueurs indirects de fibrose, ou le Fibroscan®, qui est une technique d'élastométrie impulsionnelle, tendent peu à peu à supplanter la biopsie. La fibrose extensive détermine une destruction progressive du parenchyme hépatique avec des conséquences fonctionnelles majeures dont la décompensation œdémato-ascitique et l'insuffisance hépatocellulaire terminale avec encéphalopathie.

Comme dans bien des maladies graves, la dénutrition est fréquente au cours de la cirrhose évoluée. Elle est favorisée par l'alcoolisme, l'anorexie, le dysfonctionnement biliopancréatique, l'hypermétabolisme et la perturbation de l'utilisation des substrats. Un apport énergétique à hauteur de 40 kcal/kg/j avec un apport protéique élevé obtenu parfois grâce à l'utilisation de compléments nutritionnels oraux ainsi que l'éviction de toute consommation alcoolique sont les principales actions nutritionnelles à entreprendre. L'assistance nutritionnelle entérale ou parentérale est à réserver aux situations d'insuffisance hépatique aiguë ou dans l'hépatite alcoolique aiguë grave, en veillant à corriger l'hypoglycémie due à la déplétion en glycogène et à la suppression de la néoglucogenèse.

La gestion nutritionnelle de l'encéphalopathie hépatique reste discutée. L'hyperammoniémie et l'accumulation d'acides aminés d'origine intestinale, précurseurs de « faux neurotransmetteurs » (FN) tels que l'octopamine et la phényléthanolamine considérés comme neurotoxiques, sont à la base de la physiopathologie. L'hypertension portale et la circulation collatérale responsable d'un court-circuit périhépatique majorent l'hyperammoniémie. Les acides aminés aromatiques (AAA) (tyrosine, phénylalanine et tryptophane) traversent la barrière hémoméningée en compétition avec les acides aminés branchés (AAB) (leucine, isoleucine et valine). Dans la cirrhose, les AAA, en excès relatif par rapport aux AAB, constituent le substrat des FN d'où l'idée qu'une restriction protéique et une supplémentation en AAB seraient de nature à corriger l'encéphalopathie en facilitant la détoxification de l'ammoniac et en réduisant la synthèse des FN. Cependant, la réduction des apports protéiques n'est pas souhaitable en raison de la fréquence de la dénutrition dans la cirrhose évoluée. C'est un apport protéique élevé de l'ordre de 1,2 à 1,5 g/kg de poids, assuré au besoin par l'administration d'AAB, qui est requis.

L'efficacité comparable du lactulose avec un rapport bénéfice/coût bien plus favorable, tend à faire délaisser les AAB. Une supplémentation en AAB peut être envisagée en cas d'intolérance aux protéines conventionnelles.

Lithiase biliaire

La lithiase biliaire est une affection fréquente en Europe occidentale où elle touche 25 à 30 % des femmes et 10 à 15 % des hommes âgés de plus de 60 ans. La grossesse, l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique, l'origine ethnique et les antécédents familiaux sont les principaux facteurs de risque qui se surajoutent à l'âge. La lithiase est composée de cristaux de cholestérol dans plus de 80 % des cas ou de sels biliaires (en cas d'anémie hémolytique chronique, de maladies hépatiques graves…).

Mécanismes

La lithogénité de la bile dépend de la concentration relative de ses composants : cholestérol, acides biliaires et phospholipides.

La stase biliaire, l'excès de saturation en cholestérol de la bile et la précipitation du cholestérol sont les principaux facteurs lithogènes. Les facteurs nutritionnels sont facilitants. La restriction énergétique sévère et le jeûne sont responsables d'une certaine atonie vésicale, ce qui explique la fréquence de la lithiase après chirurgie bariatrique. La nature des graisses alimentaires contribue à modifier la composition de la bile, mais les facteurs déclenchants de la lithiase sont encore mal connus.

Aspects nutritionnels

Facteurs de risque

La lithiase biliaire est fortement associée à une alimentation hypercalorique et à son corollaire, l'obésité. Le niveau d'apport en cholestérol alimentaire ne modifie pas de façon certaine le potentiel lithogène de la bile alors qu'un effet favorable des AG mono-insaturés a été rapporté. La consommation de glucides simples ou raffinés est associée à une incidence plus élevée de lithiase biliaire. Il est admis que la consommation d'aliments et de boissons à forte charge glycémique est un facteur favorisant significatif et qu'un équivalent de 40 grammes de sucres rapides par jour double le risque de lithiase symptomatique.

Facteurs protecteurs

La lithiase biliaire est inversement corrélée à la consommation de fibres insolubles. Cette action bénéfique serait liée à la diminution de la production d'acides biliaires secondaires (déoxycholate) dont la réabsorption augmente la saturation en cholestérol de la bile.

Il existe une relation inverse entre la lithiase biliaire et la teneur alimentaire en vitamine C ou en calcium. La consommation modérée et régulière d'alcool semble avoir un effet protecteur tout comme le café.

Prévention nutritionnelle

Il n'existe pas de régime alimentaire particulier à promouvoir pour traiter la lithiase biliaire dont le seul traitement est en définitive chirurgical. En théorie, une alimentation peu énergétique, à faible index et charge glycémiques, riche en fibres et comparable à celle préconisée dans la prévention de bien d'autres maladies est de nature à réduire l'incidence de la lithiase biliaire.

Pathologie pancréatique

Le pancréas est une glande endocrine et exocrine qui produit des enzymes nécessaires à la digestion et à l'absorption intestinale des nutriments : amylase, lipase, colipase, phospholipase, trypsinogène et chymotrypsinogène. La sécrétine intestinale stimulée par l'acidité gastrique (pH < 4,5) et la vidange gastrique induisent la sécrétion d'eau et de bicarbonate par le pancréas. Gastrine, cholécystokinine, *gastric inhibiting peptide* (GIP), motiline, entéroglucagon, peptide YY… et d'autres hormones intestinales contrôlent directement ou indirectement la sécrétion des enzymes pancréatiques. Celles-ci jouent un rôle clé dans la digestion et l'absorption des nutriments qui ne peut être pallié par les autres enzymes digestives.

Pancréatite chronique

La pancréatite chronique entraîne une altération progressive et permanente de la structure et des fonctions exocrine et endocrine du pancréas par un processus inflammatoire et fibrosant. Il en résulte une insuffisance pancréatique habituellement irréversible. L'insuffisance exocrine précède l'insuffisance endocrine. Elle se manifeste par une maldigestion souvent méconnue puis par une stéatorrhée et une altération de l'état général parfois contemporaine de l'apparition d'un diabète. L'évolution progressive se fait par poussées. L'atteinte exocrine n'est symptomatique qu'après une perte de 80 % des glandes exocrines. La stéatorrhée et la malabsorption en vitamines liposolubles A, D, E, K peuvent être la première manifestation fonctionnelle car le déficit en lipase est habituellement précoce. La dénutrition protéique est plus tardive. La fibrose atrophiante des îlots de Langerhans entraîne des anomalies du métabolisme glucosé par insulinopénie progressive, puis un diabète.

Étiologies

- La pancréatite alcoolique est l'étiologie la plus fréquente en France (> 70 %). Elle survient chez des sujets intempérants ayant probablement une prédisposition individuelle puisqu'elle n'atteint que 10 % des alcooliques. Le risque s'accroît avec la consommation et la durée d'exposition.
- La pancréatite auto-immune est rare. Caractérisée par une infiltration lymphocytaire et une fibrose avec parfois un aspect pseudo-tumoral, elle est sensible aux corticoïdes. Son diagnostic est évoqué en présence d'autres affections auto-immunes d'organes et devant une élévation des immuno-globulines IgG4.
- La pancréatite tropicale, extrêmement fréquente en Inde et dans le Sud-Est asiatique où elle atteint les enfants, est favorisée par la malnutrition.
- La pancréatite familiale survient dès l'enfance et est due à des mutations génétiques (gène PRSSI codant les inactivateurs de la trypsine ou gène CFTR qui régule la sécrétion des bicarbonates).
- La mucoviscidose ou « fibrose kystique » est une maladie autosomique récessive fréquente (une naissance sur 2 500). La pancréatite chronique est secondaire à une dégénérescence graisseuse par obstruction des canaux par des bouchons muqueux, responsables d'une accumulation des enzymes pancréatiques, d'une fibrose et d'une atrophie. La dénutrition est fréquente. Le diabète apparaît tardivement.
- D'autres pancréatites compliquent l'hyperparathyroïdie, des malformations des voies biliaires. Les pancréatites dont la cause ne peut être précisée sont devenues l'exception.

Répercussions nutritionnelles

L'insuffisance pancréatique exocrine induit à terme une dénutrition protéino-énergique par diminution des ingesta, maldigestion et malabsorption responsables d'une augmentation des pertes digestives dont témoignent la stéatorrhée (graisse fécale > 7 g/j) et la créatorrhée. La stéatorrhée précède la créatorrhée. Il en résulte une dénutrition avec un amaigrissement portant à la fois sur la masse maigre et la

masse grasse. La stéatorrhée s'accompagne d'une malabsorption des vitamines liposolubles, de certains oligoéléments (fer, zinc) et des acides gras essentiels. Un déficit en calcium et en vitamine D expose à un risque notable d'ostéopénie fragilisante. L'anorexie qui accompagne les poussées douloureuses majore le risque de dénutrition.

L'insuffisance endocrine, plus tardive et inconstante, ne pose de problèmes nutritionnels qu'au stade de diabète insulino-prive avéré. La phase d'intolérance glucosée qui précède ne s'accompagne pas d'insulino-résistance.

Traitement nutritionnel

Son but est de corriger la malabsorption, de prévenir la dénutrition et d'améliorer le pronostic. Le contrôle de la douleur et le sevrage alcoolique permettent de lutter contre l'anorexie et d'augmenter les ingesta. L'arrêt de la consommation d'alcool est indispensable.

L'apport glucido-protéique est privilégié au cours de repas énergétiques. Les apports en graisse sont réduits (idéalement à 0,5 g/kg de poids/j), la ration lipidique ne devant pas dépasser 30 % de la ration énergétique totale (idéalement à 0,5 g/kg de poids/j). Lorsque la stéatorrhée apparaît difficile à contrôler, les lipides conventionnels peuvent être remplacés par des triglycérides à chaîne moyenne à hauteur de 15 à 30 g/j (Liprocyl®, Tricème®). Des apports protéiques insuffisants peuvent justifier l'administration de compléments nutritionnels oraux à distance des repas. Les mesures nutritionnelles sont insuffisantes et l'administration d'une dose conséquente d'extraits pancréatiques (jusqu'à 200 000 UI/j pris tout au long du repas) est toujours nécessaire. Leur efficacité peut être renforcée par l'adjonction d'inhibiteurs de la pompe à protons.

La correction spécifique de carences micronutrimentielles spécifiques est souhaitable notamment en cas de dénutrition. Une supplémentation systématique en vitamine D (400 UI/j) est conseillée pour prévenir l'ostéoporo-malacie, fréquente dans la pancréatite chronique évoluée.

Une assistance nutritionnelle se discute en cas de poussée aiguë grave. Elle vise à pallier l'hypercatabolisme lié à l'agression, en assurant un apport d'au moins 1 g/kg de poids de protéines et 40 kcal/kg/j, valeurs à majorer d'un facteur 1,3 en cas de dénutrition avérée.

Pancréatite aiguë

La pancréatite aiguë est une maladie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital selon l'importance de la nécrose qui la caractérise. La plupart des pancréatites aiguës (75 %) sont de type œdémateux et local dont le pronostic est spontanément favorable. Dans la forme nécrosante, les répercussions sont générales avec un état d'agression métabolique majeur.

Les deux causes les plus fréquentes de la pancréatite aiguë sont la lithiase biliaire avec migration lithiasique et la consommation excessive d'alcool au décours d'une période d'alcoolisation importante (> 60 g/j pendant 1 mois). L'hypertriglycéridémie est une autre cause redoutée de pancréatique aiguë qui a encore bien d'autres étiologies (hypercalcémie, variantes anatomiques du pancréas, ischémique, toxique, médicamenteuse, traumatique, infectieuse, auto-immune, idiopathique…).

Répercussions nutritionnelles

Dans la forme bénigne œdémateuse, la pancréatite aiguë a peu d'effets délétères sur l'état nutritionnel en dehors des conséquences de l'anorexie et du jeûne qui accompagnent la phase aiguë douloureuse. Il n'en est pas de même dans la forme nécrosante où le catabolisme protéique et les dépenses énergétiques sont augmentés induisant une balance azotée négative. Comme dans d'autres affections aiguës, la préexistence d'une dénutrition augmente la morbimortalité de la pancréatite aiguë.

Traitement nutritionnel (tableau 43.1)

La nutrition artificielle permet de satisfaire les besoins métaboliques majorés par l'agression, de positiver la balance azotée et d'éviter les complications liées à la dénutrition. Elle est nécessaire dans les formes graves où la renutrition par voie orale est contre-indiquée même lorsqu'elle est encore possible (iléus intestinal habituel). La nutrition artificielle précoce, de préférence entérale, réduit la morbimortalité des pancréatites graves par rapport à une réanimation hydro-électrolytique conventionnelle. En pratique, les nutriments devraient être administrés dans le jéjunum afin d'éviter la stimulation des sécrétions pancréatiques. La réalisation d'une jéjunotomie est recommandée en cas d'intervention chirurgicale motivée par la gravité de la pancréatite.

La reprise de l'alimentation orale peut se faire précocement au moyen d'une alimentation riche en glucides à faible index glycémique et pauvre en graisse.

Il n'y a pas de besoins en nutriments spécifiques démontrés. Les besoins protéiques sont élevés, ce qui fait recommander un apport protéique de 2 à 3 g/kg/j. La correction du stress oxydant et de la déplétion des facteurs antioxydants justifie un apport précoce en vitamine et en oligoéléments antioxydants sans preuves en termes de morbimortalité. Il en est de même pour d'autres substrats potentiellement intéressants (arginine, AG n-3, lipides structurés ou alpha-cétoglutarate).

Pancréatite lipidique

Complication redoutée de l'hypertriglycéridémie (> 8 à 10 g/L), la pancréatite aiguë survient dans le cadre d'hyperlipidémies génétiques de type I, IV ou V ou d'hyperlipidémies secondaires à une décompensation métabolique (alcoolisation massive, diabète déséquilibré), à un médicament (rétinoïdes, antiprotéases, œstrogènes) ou à la grossesse.

Tableau 43.1 **Principes du traitement des pancréatites aiguës.**

Non sévère	Sévère
Alimentation orale précoce Analgésie (médicaments de classe I ou II) Ni antibiotiques ni aspiration gastrique	Alimentation entérale (ou parentérale) précoce Antalgiques (dérivés morphiniques) Antibiothérapie Analogues de la somatostatine Chirurgie : en cas de nécrose infectée

Il n'y a pas de mesures diététiques spécifiques à la phase aiguë sinon de ne pas utiliser d'émulsions lipidiques en cas de nutrition parentérale. La persistance d'une hypertriglycéridémie majeure peut justifier le recours à la plasmaphérèse lipidique (aphérèse).

Le traitement préventif est primordial dans cette forme de pancréatite aiguë volontiers récurrente. Des mesures diététiques sont utiles : correction métabolique, suppression de l'alcool, utilisation des triglycérides à chaîne moyenne absorbés par voie portale sans passer par la voie des chylomicrons, supplémentation en AG n-3 associée à un traitement par fibrates pour corriger l'hypertriglycéridémie.

Bibliographie

Méndez-Sánchez N, Zamora-Valdés D, Chávez-Tapia NC. Role of diet in cholesterol gallstone formation. Clinica Chimica Acta 2007 ; 376 : 1–8.

Plauth M, Merlin M, Kondrup J. Espen guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr 1997 ; 16 : 43–55.

Schulz GJ, Ligocki-Campos AC, Uili-Coelho JC. The role of nutrition in hepatic encephalopathy. Cur Opin Clin Nutr Metab Care 2008 ; 11 : 275–80.

Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis : an update. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008 ; 22(1) : 45–63.

Thomson A. Nutritional support in acute pancreatitis. Cur Opin Clin Nutr Metab Care 2008 ; 11 : 261–6.

Turkish AR. Nonalcoholic fatty liver disease : emerging mechanisms and consequences. Cur Opin Clin Nutr Metab Care 2008 ; 11 : 128–33.

Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2003 ; 36 : 54–62.

Nutrition et néphro-urologie

PLAN DU CHAPITRE

Les relations entre la nutrition et le rein sont multiples puisque le rein participe au métabolisme des nutriments. Des perturbations métaboliques peuvent être à l'origine d'un dysfonctionnement rénal. Un apport protéique excessif est responsable d'une hyperfiltration glomérulaire avec une accélération du vieillissement rénal. Les affections nutritionnelles comme l'obésité ou le diabète sont à même d'induire des lésions du parenchyme rénal. Par ailleurs, certaines pathologies rénales comme l'insuffisance rénale, le syndrome néphrotique ou la lithiase urinaire relèvent d'une prise en charge nutritionnelle spécifique.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

La prévalence de la dénutrition augmente avec le degré d'IRC. La dénutrition est considérée comme un élément déterminant du pronostic des patients en hémodialyse où elle est présente une fois sur quatre. Elle est liée à une insuffisance des apports alimentaires par anorexie et à des altérations du métabolisme protéique et énergétique :

- l'acidose métabolique favorise la dégradation des acides aminés musculaires et stimule la protéolyse ;
- la résistance à l'insuline, l'hypercorticisme, les anomalies du métabolisme de l'hormone de croissance, l'hyperparathyroïdie et la production de cytokines pro-inflammatoires contribuent à la protéolyse ;
- la dialyse est responsable d'une perte de 5 à 8 g d'acides aminés par séance avec une protéolyse compensatoire ;
- le métabolisme lipidique est perturbé de même que celui des micronutriments. Il en résulte d'une part une hypertriglycéridémie et d'autre part un défaut de synthèse rénale de la forme active dihydroxylée de la vitamine D (1,25(OH)2D3).

Apports nutritionnels

Une évaluation nutritionnelle comportant une enquête diététique, un examen anthropométrique et des dosages biologiques sont souhaitables dans toute insuffisance IRC, *a fortiori* en cas de dialyse, afin d'adapter les mesures diététiques et de corriger les erreurs.

Le risque rénal induit par un régime trop riche en protéines est bien établi. Une **restriction protéique** est préconisée en l'absence de dénutrition pour ralentir la dégradation de la fonction rénale et pour réduire le risque d'acidose, d'hyperparathyroïdie, de résistance à l'insuline. Il est recommandé de limiter l'apport à 0,6 g de protéines/kg/j lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 25 mL/min (apports standards de 0,6-0,8 g de protéines/kg/j) en veillant à maintenir un apport énergétique élevé pour ne pas compromettre l'état nutritionnel (tableau 44.1). La restriction protidique diminue également l'acidose métabolique associée à l'IRC (diminution des acides aminés soufrés). La survenue d'une hypoalbuminémie doit cependant faire augmenter les apports à 0,8 g/kg/, voire 1 g/kg/j, selon l'importance de la déperdition en cas de syndrome néphrotique. Un régime très hypoprotidique (0,3 g/kg/j) peut être prescrit en cas de dégradation marquée de la fonction rénale en alternative à une hémodialyse sous réserve d'une bonne tolérance clinique et d'une bonne observance diététique.

Tableau 44.1 **Apports protidiques au cours de l'insuffisance rénale chronique.**

Degré d'insuffisance rénale	Taux de filtration glomérulaire (TFG, mL/min × 1,73 m²)	Apports recommandés/kg de poids idéal/j	
		Protéines	Énergie
Stades 1 et 2	TFG > 60	< 1 g	30-35 kcal
Stade 3	30 < TFG < 60	0,8 g	30-35 kcal
Stade 4 et stade 5	15 < TFG < 30 TFG < 15 (non dialysés)	0,6-0,8 g Ratio protéines animales/végétales = 1 ou 0,3-0,4 g + AA essentiels et céto-analogues d'AA	35 kcal
Stade 5 D, traitement par hémodialyse		1,2 g	30-35 kcal
Stade 5 D, traitement par dialyse péritonéale		1,3 g	30-35 kcal

Une supplémentation précoce en vitamine D sous sa forme 25-OHD3 ou sous sa forme « active » dihydroxylée 1,25(OH)2D3 est toujours indiquée puisque la 1-alpha-hydroxylation qui se produit dans le parenchyme rénal est réduite au prorata du degré d'insuffisance rénale.

Une supplémentation en vitamines hydrosolubles est nécessaire en cas de régime très hypoprotidique. La supplémentation en vitamine C doit être prudente en raison d'un risque d'hyperoxalémie.

Apports hydroélectrolytiques

La diminution du pouvoir de concentration urinaire est un trait constant de l'IRC. Les apports hydriques dépendent de la nature de l'affection et de son degré d'évolution. C'est la diurèse qui fixe le niveau des entrées d'eau. De même, c'est la natriurèse qui règle les apports sodés avec un apport qui est habituellement normal (avec une limitation de la charcuterie et des fromages salés, ce qui participe d'ailleurs à la limitation de l'apport protéique) ou modérément hyposodé pour prévenir l'hypertension artérielle et ses dégâts collatéraux sur la fonction rénale.

Apports phosphocalciques

La prévention de l'ostéodystrophie rénale relève d'un apport vitamino-calcique à un stade précoce de l'IRC. Une supplémentation calcique médicamenteuse (500 mg/j) en plus de l'administration de vitamine D prévient l'hyperparathyroïdie secondaire.

La prévention de l'hyperphosphorémie est un autre objectif pour prévenir l'hyperparathyroïdie et les précipitations phosphocalciques. Elle est facilitée par le régime hypoprotidique et la prescription de chélateurs intestinaux.

Le cas particulier de l'hémodialyse

La prévention ou la correction de la dénutrition sont des objectifs thérapeutiques importants. Les apports énergétiques et protéiques recommandés sont augmentés au cours de l'hémodialyse où le risque de dénutrition est prépondérant (tableau 44.1). L'apport vitaminique est systématique : acide folique (1 mg/j), vitamine B6 (10-20 mg/j) et vitamine C (30-60 mg/j), vitamine D3 dihydroxylée.

Une réévaluation nutritionnelle assortie de conseils diététiques est souhaitable à intervalles réguliers d'autant plus rapprochés qu'il existe une dénutrition. Une alimentation enrichie par des compléments nutritionnels oraux peut être indiquée. Une nutrition entérale peut être discutée lorsque les ingesta sont < 20 kcal/kg/j.

En cas de **dialyse péritonéale**, une nutrition parentérale intrapéritonéale (NPIP) qui consiste en l'administration intrapéritonéale d'une solution à 1,1 % d'acides aminés sous un contrôle spécialisé strict permet une amélioration du statut nutritionnel.

Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique est dû à une altération de la perméabilité glomérulaire. Il est défini par la coexistence d'une protéinurie > 3 g/24 h et d'une hypoalbuminémie < 30 g/L avec ou sans insuffisance rénale et des œdèmes. Il entraîne à la longue des anomalies des métabolismes protéique, lipidique et glucidique à l'origine d'une augmentation de la morbimortalité infectieuse et cardiovasculaire. Ces perturbations métaboliques nécessitent une prise en charge nutritionnelle complexe et un suivi régulier des paramètres nutritionnels.

Prise en charge nutritionnelle

Apports protéiques

En dépit de l'hyperalbuminurie, les régimes hyperprotidiques longtemps préconisés sont déconseillés. En effet, ils aggravent paradoxalement l'hypoalbuminémie, augmentent la protéinurie et favorisent l'IRC. En revanche, les régimes apportant 0,6 à 0,8 g/kg/j + 1 g par gramme de protéines urinaires diminuent la protéinurie avec une augmentation de l'albuminémie, la balance azotée étant maintenue grâce à une baisse du catabolisme protéique et une augmentation de la synthèse protéique postprandiale. Ce type d'apport permet également de réduire la synthèse hépatique accrue en protéines de type fibrinogène, prédisposant aux thromboses et contribuant à la progression de l'insuffisance rénale. C'est donc un régime normoprotéiné, à 1 g/kg/j, qui a été recommandé par l'HAS en l'absence d'insuffisance rénale (tableau 44.2). En pratique, on retient un apport de 0,8 g de protéines/kg/j + 1 gramme de protéines par gramme de protéinurie avec une grande vigilance clinique et biologique. En phase de stabilité, l'apport protéique peut être estimé par la somme de l'excrétion urinaire d'urée et la perte protéique urinaire, estimation qui permet d'évaluer l'observance du régime.

Un régime à base de protéines végétales (0,7 g/kg/j) semble particulièrement bénéfique sur la baisse de l'albuminurie assurant aussi une diminution conjointe du cholestérol-LDL (C-LDL).

Tableau 44.2 **Prise en charge nutritionnelle du syndrome néphrotique (d'après les recommandations de l'HAS, 2008).**

Éducation diététique	Éducation diététique pour la prévention des effets secondaires de la corticothérapie (> 20 mg/j)
Apport énergétique : 30 à 35 kcal/kg/j **Apport sodé** : – si syndrome œdémateux, NaCl < 4 g/j – si HTA sans œdème, NaCl limité 4–6 g/j – sinon NaCl 6 à 8 g/j **Apport protéique** : sans insuffisance rénale : 1 g/kg/j (ou 0,8 g/kg/j + 1 g/g de protéinurie) **Apport lipidique si hypercholestérolémie** : – lipide 30 % de la ration calorique – peu de graisses saturées, enrichi en graisses polyinsaturées (> 10 %) **Diminution des sucres d'absorption rapide**	Éviction des sucres d'absorption rapide Apport limité en graisses Activité physique régulière Augmentation des apports en calcium Apports limités en sel 6–8 g/j Alimentation riche en potassium

Apports lipidiques

Les anomalies lipidiques sont habituelles au cours du syndrome néphrotique avec une augmentation parfois très importante du cholestérol-LDL et des triglycérides. Elles entraînent une athérosclérose accélérée avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire. La diminution de la protéinurie par des inhibiteurs du SRAA a un effet bénéfique sur le profil lipidique. Les régimes pauvres en graisse (cholestérol 200 mg/j, lipide 30 % de l'apport calorique et acides gras polyinsaturés 10 %) diminuent modérément la concentration en C-LDL. Les acides gras polyinsaturés de la série ω3 diminuent la concentration en triglycérides mais augmentent celle du C-LDL. En pratique, il est recommandé de prescrire un régime pauvre en graisses saturées, enrichi en acides gras polyinsaturés et associé à des statines.

Apports glucidiques

Du fait de la fréquence d'un syndrome d'insulino-résistance (avec ou sans corticothérapie), il est recommandé d'éviter les sucres d'absorption rapide.

Apports hydroélectrolytiques

Les œdèmes parfois massifs du syndrome néphrotique sont la conséquence d'une rétention sodée et d'une augmentation de la perméabilité capillaire favorisée par la baisse de la pression oncotique due à l'hypoalbuminéme. Un régime désodé strict < 3 g/j chez l'adulte est recommandé en présence d'œdème avec l'inconvénient d'être anorexigène au long cours. En pratique, l'utilisation d'un diurétique (en préférant l'amiloride aux thiazidiques ou aux diurétiques de l'anse générateurs d'hyponatrémie) en association au régime désodé permet de trouver un compromis acceptable et d'augmenter la ration de sel à 5 ou 6 g/j sous surveillance du poids et des œdèmes.

Une supplémentation en potassium est parfois nécessaire.

Une supplémentation vitamino-calcique est préconisée dans les syndromes néphrotiques chroniques.

Lithiase rénale

La lithiase rénale a une prévalence importante (5 à 10 % de la population). Souvent récidivante, elle a des conséquences aiguës (colique néphrétique, obstruction, pyélonéphrite) et un pourvoyeur non négligeable d'IRC (4 % des IRC sévères).

Physiopathologie

Les facteurs de risque de lithiase sont génétiques et environnementaux dont l'alimentation.

La lithiase (calcul) se forme après l'apparition du cristal de précipitation, lié à un état de saturation urinaire élevée. La croissance et la nature de la lithiase dépendent de la force ionique des urines, du pH et du taux des inhibiteurs de la lithogenèse. Un pH < 5,3 favorise les calculs d'acide urique, un pH > 6 favorise les calculs de phosphate de calcium, un pH > 8 favorise les calculs de phosphates ammoniacaux-magnésiens alors que les calculs d'oxalate de calcium sont peu influencés par le pH. Le citrate qui complexe le calcium est le principal inhibiteur de la lithogenèse calcique. Les lithiases calciques sont oxalocalciques et phosphocalciques. Les lithiases non calciques sont les lithiases uriques, cystiniques, phospho-ammoniaco-magnésiennes. Il existe des lithiases médicamenteuses et des lithiases métaboliques rares (2,8-dihydroxyadénine et xanthine). Les types de lithiase les plus fréquents sont les lithiases oxalocalciques (80 %), phosphocalciques (12 %) et uriques (6 %).

Facteurs génétiques

Plus de 80 % des pathologies lithiasiques calciques sont « primitives », associées à une hypercalciurie idiopathique à support génétique. La polykystose rénale autosomique dominante et la maladie de Cacchi-Ricci (ectasie tubulaire précalicielle) comportent un risque lithiasique important. D'autres affections métaboliques héréditaires monogéniques s'accompagnent de néphrocalcinose et/ou de calculs urinaires souvent dès l'enfance impliquant des gènes des cotransporteurs sodium-phosphate, du récepteur du calcium extracellulaire (hypercalciurie hypocalcémique autosomique dominante), de l'hypomagnésémie rénale avec hypercalciurie et néphrocalcinose autosomique récessive de l'hyperoxalurie primitive de type I, de la cystinurie autosomique récessive, de la xanthinurie autosomique récessive, etc. D'autres sont responsables de lithiases uriques (déficit en glucose-6-phosphatase, etc.).

Autres facteurs

L'hypercalcémie par hyperparathyroïdie primaire ou d'origine iatrogène (vitamine D), les infections urinaires chroniques à *Proteus mirabilis* (lithiases de phosphates ammoniaco-magnésiens) et les anomalies anatomiques (reins en fer à cheval, rein ectopique) sont des facteurs favorisants classiques. Les maladies inflammatoires du tube digestif, la maladie cœliaque, la pancréatite chronique, les résections iléales sont à l'origine d'hyperoxalurie pouvant être lithogènes.

Facteurs nutritionnels

Plusieurs facteurs alimentaires favorisent l'hypercalciurie :

- un faible apport de fibres augmente la calciurie et l'oxalurie ;
- l'excès d'apport en sel augmente la calciurie et facilite les calculs d'oxalate de calcium induits par les urates ;
- une sous-consommation de fruits diminue le pH urinaire et la citraturie ;
- une charge alimentaire acide comme dans les régimes riches en viande favorise l'uraturie. L'hyperuraturie est aussi un facteur de lithiase d'oxalate de calcium ;
- l'insuffisance de boissons augmente la saturation et favorise tous les types de lithiase ;
- le surpoids, le syndrome métabolique et l'obésité peuvent s'y associer, et constituent d'autres facteurs de risque importants. Avant 60 ans, un IMC > 25 est le principal facteur de risque de lithiase urique (urines à pH bas) et de lithiase calcique lorsque la charge glucidique, qui augmente la calciurie, est élevée ;
- l'excès de consommation d'aliments riches en oxalate, les situations de malabsorption des graisses et les régimes restrictifs en calcium (autrefois préconisés dans la lithiase) augmentent l'oxalurie.

Prise en charge nutritionnelle de la lithiase

Une enquête alimentaire préalable permet d'évaluer les apports en liquide, calcium, chlorure de sodium, protéines, bases puriques, hydrates de carbone d'absorption rapide, oxalates, vitamines, et de calculer l'apport calorique. La recherche d'une maladie lithiasique familiale, la reconstitution de l'histoire lithiasique du patient sont nécessaires. Le bilan de première intention comprend dans le sérum : calcium, phosphore, acide urique, bicarbonates, parathormone, glucose et créatinine. Pour les urines doivent être connus leur volume, le taux de calcium, de phosphore, d'acide urique, d'oxalates, de citrate, d'urée, de sodium, de glucose ainsi que le pH et la densité au réveil. Le bilan doit être réalisé au cours de l'activité normale du patient (pas en hospitalisation).

Approche thérapeutique nutritionnelle

Au-delà du traitement étiologique, rarement possible (hyperparathyroïdie), et des traitements médicamenteux d'une anomalie métabolique (hypercalciurie, hyperuricémie, hypercystinurie…), l'approche nutritionnelle est au premier plan.

- **Apport hydrique** : une diurèse supérieure à 2 litres par jour est un facteur important de lutte contre la lithogenèse qui est utile pour tous les types de lithiase. L'apport hydrique est à répartir sur la journée. La nature des boissons et les autres mesures diététiques sont fonction du type de calcul. Toutes les eaux plates peuvent être utilisées lorsque l'apport calcique total est de l'ordre de 900 mg/j, seuil permettant d'éviter l'hyperoxalurie (apports < 900 mg) et l'hypercalciurèse (apports > 900 mg). Ainsi l'apport calcique par les eaux doit être modulé en fonction des autres apports calciques. Le jus de citron est indiqué pour corriger l'hypocitraturie qui est un facteur de lithogenèse et l'hypercalciurie. Les eaux magnésiennes ne sont recommandables qu'en cas de déplétion magnésienne par malabsorption intestinale. Les eaux alcalines sont déconseillées dans la lithiase phosphocalcique. Les jus de fruits autres que le jus de citron, riches en oxalates, sont également déconseillés.
- **Apport énergétique** : nécessaire et suffisant pour maintenir un IMC dans les normes.
- **Apport protidique** : favorisant l'hypocitraturie, il ne doit pas excéder les recommandations (0,8 à 1 g/kg/j).
- **Apport sodé** : il devrait être optimal (6 g de sel/j). Un excès d'apport sodé augmente la calciurie. Il est souhaitable de ne pas saler l'eau de cuisson des aliments, de ne pas saler à table, d'éviter les conserves, et d'éviter les eaux minérales alcalines riches en sodium ainsi que les eaux adoucies.
- **Apport calcique** : il doit être suffisant pour empêcher un bilan calcique négatif et une hyperabsorption d'oxalates, surtout en cas de lithiase calcique. Un apport de 800 à 1 200 mg par jour est recommandé.
- **Apport en citrate** : l'approche nutritionnelle se limite au jus de citron. Il est souhaitable de prescrire du citrate de potassium (40 à 60 mEq par jour) sous la forme de citrate tripotassique officinal.

Recommandations selon le type de lithiase

Lithiase urique

Alcalinisation des urines avec un pH entre 6 et 6,5. Au-delà, il existe un risque de précipitation de phosphate de calcium :

- eaux de Vichy Célestins® ou Saint-Yorre® (riches en bicarbonates : > 3 g/L) ;
- bicarbonates en gélules : 4 à 8 g par jour ;
- citrate de potassium : 4 à 6 g par jour ;
- éviter les aliments riches en purines : abats, extraits de viande, poissons en conserve, fruits de mer, boissons alcooliques dont la bière.

Lithiase d'oxalate de calcium

L'apport calcique est le facteur qui module le plus l'oxalurie : il ne doit pas être inférieur à 900 mg/j. La prescription d'un régime pauvre en oxalate réduit aussi l'oxalurie. Les aliments à éviter sont :

- le cacao, le thé vert, le poivre ;
- l'oseille, les betteraves rouges, la rhubarbe, les épinards, le persil, les figues ;
- les noix, les noisettes, les amandes ;
- éviter une supplémentation en vitamine C.

Lithiase phosphocalcique

Éviter un pH urinaire supérieur à 6 en diminuant la prise de citrates, boire abondamment, maintenir un apport calcique aux alentours de 900 mg/j.

Lithiase cystinique

- Cure de diurèse abondante (> 3 litres) par une eau alcaline peu riche en sodium (Arvie®).
- Apport de bicarbonate ou de citrate de potassium pour un pH urinaire entre 7,5 et 8.
- Régime pauvre en méthionine chez les adultes avec un apport se situant entre 1 200 et 1 400 mg/j en évitant certains poissons, les fromages à pâte ferme.
- Limitation des viandes, poissons, œufs et fromages.
- Restriction sodée autour de 100 mmol/j.

Bibliographie

Cano N. Prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique. Nutr Clin Metab 2000 ; 14 : 120–124.

Thévenet M, Juillard L, Fouque D. Conseils diététiques en cas de maladie rénale chronique. Rev Prat 2009 ; 59 : 59–60.

Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Diététique et lithiase rénale. Prog Urol 2008 ; 18 : 857–862.

Chapitre 45

Nutrition et cancer

PLAN DU CHAPITRE

On estime à 30 % la part de l'alimentation dans la genèse des cancers mais ce chiffre est sujet à d'importantes variations selon les situations. Les données expérimentales et épidémiologiques sont cohérentes mais il est bien difficile d'établir des liens de causalité, sauf exception. Elles traduisent l'existence d'une interaction vraisemblable des nutriments avec l'expression des oncogènes, avec la régulation épigénétique et les mécanismes de réparation des lésions des acides nucléiques. Les nutriments et les micronutriments agissent de façon complexe, les uns ayant un effet inducteur ou promoteur de la carcinogenèse et les autres un effet protecteur dont l'expression dépend de surcroît de la présence d'autres facteurs agissant de façon synergique (tabac, alcool, infections virales, etc.). Néanmoins, en l'état des connaissances, les liens entre la cancérogenèse et la nutrition sont suffisamment bien établis pour justifier des actions préventives de santé publique.

Données physiopathologiques

Les arguments en faveur d'un lien entre nutrition et cancer sont nombreux. Les effets de l'alimentation se fondent avec l'histoire naturelle du cancer en intervenant potentiellement à tous les stades de la cancérogenèse que les nutriments modulent de façon parfois opposée :

- l'**initiation** correspondant à la mutation d'un gène cellulaire induite par un carcinogène de l'environnement dont l'action peut être contrée par les antioxydants, les enzymes de réparation de l'ADN ou grâce à des enzymes de détoxification des carcinogènes. L'alimentation est rarement carcinogène par ce biais mais intervient soit par contamination par un carcinogène, soit en interagissant avec les phénomènes de protection (par exemple une alimentation pro-oxydante) ;
- la **promotion tumorale** correspond à la dérégulation des gènes favorisant la prolifération. L'alimentation peut jouer un rôle à ce stade en favorisant la synthèse de facteurs de croissance et en modifiant la signalisation intracellulaire ;
- la **croissance** et la **dissémination tumorales** sont favorisées par des facteurs de croissance susceptibles d'être modulés par l'alimentation et par des nutriments comme les acides gras. Une forte dose d'antioxydants peut jouer un rôle défavorable en s'opposant à la mort cellulaire des cellules mutées.

L'impact de l'alimentation sur la cancérogenèse est très variable comme le suggère la grande variation géographique de l'incidence des cancers en rapport avec certaines habitudes alimentaires.

L'interaction entre l'alimentation et le génome est illustrée par l'étude des populations migrantes japonaises de 1re et 2e générations ayant émigré aux États-Unis dont l'incidence du cancer du côlon, très basse au Japon, rejoint celle de la population américaine. Ce ne sont donc pas les facteurs génétiques héréditaires ni les facteurs hormonaux ou infectieux qui sont en cause mais bien les facteurs environnementaux comme les habitudes alimentaires qui rejoignent celle du pays d'accueil dans cette population où le taux de mariages mixtes est particulièrement faible.

L'alimentation intervient par la nature et la quantité des aliments et les polluants qu'elle apporte, et par les traitements culinaires qui modifient les nutriments. Le poids corporel, l'activité physique, le déséquilibre alimentaire, l'exposition à d'autres facteurs délétères et l'état physiologique sont d'autres paramètres à prendre en compte.

Habitudes alimentaires, état nutritionnel et cancers

(tableaux 45.1 et 45.2 et encadré 45.1)

Alcool

Le lien entre alcool et cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) de même qu'entre alcool et cancer primitif du foie repose sur un haut niveau de preuve. Il existe également une relation entre alcool et cancer du sein ou colorectal. Dans une méta-analyse, ce lien est confirmé pour une consommation d'alcool > à 40 g/j.

L'augmentation du risque varie selon la localisation du cancer : × 4,5 pour le larynx et × 12,6 pour le pharynx avec une forte majoration en cas de consommation associée de tabac (majoration d'un facteur 5 à 10). Il existe un effet

Tableau 45.1 **Augmentation du risque de cancer en fonction des habitudes alimentaires.**

	VADS	Estomac	Foie	Côlon	Sein	Endomètre
Alcool	+++		+++	+	++	
Sel, salaison	++	++		+		
Charcuterie				++		
Excès, obésité				++	++	++
Aflatoxines			+++	++		

Tableau 45.2 **Principaux effets positifs d'aliments ou de micronutriments sur la prévention des cancers.**

	VADS	Poumon	Estomac	Côlon	Sein	Prostate	Vessie
Légumes	++	++	+++	+++	++	+	+
Fruits	++	++	+++				
Caroténoïdes						++	
Fibres				+			
Activité				+++			
Réfrigération			+++				

Encadré 45.1 **Nutrition, habitudes de vie et cancers digestifs**

Facteurs de risque

- **Boissons alcooliques** : oropharynx, larynx, œsophage, côlon-rectum. Effet dose-dépendant significatif pour une consommation moyenne d'un verre par jour.
- **Surpoids et obésité** : œsophage, côlon-rectum, pancréas et vésicule biliaire.
- **Viandes rouges et charcuteries** : cancer colorectal (+ 29 % pour 100 g de viandes rouges consommée par jour).
- **Sel et aliments salés** : estomac.

Facteurs réduisant le risque de cancers digestifs

- **Activité physique** : cancers du côlon (– 20 à – 29 %).
- **Fruits et légumes** : bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac.

Source : http://www.e-cancer.fr/la-sante-publique/prevention/nutrition-et-cancers

dose mais le risque apparaît même pour une consommation faible d'alcool (10 g/j) sans qu'il y ait de véritable seuil. Le risque de cancer des VADS diminue progressivement après un sevrage mais le risque ne rejoint celui des non-buveurs qu'après 15 à 20 ans.

Surcharge pondérale

L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants certains ou probables de certains cancers dont les cancers du sein, de l'endomètre, de l'œsophage, du côlon et de la thyroïde comme le démontrent plusieurs revues systématiques et méta-analyses. Il est admis qu'une augmentation de 5 kg/m^2 de l'indice de masse corporelle (IMC) est associée à une augmentation significative du risque de cancer de l'œsophage (risque relatif [RR] : 1,52), du côlon (RR : 1,24), du rein (RR : 1,24), de l'endomètre (RR : 1,59).

En corollaire, l'exercice physique est retrouvé comme un facteur protecteur dans plusieurs études.

Les mécanismes physiopathologiques de la relation entre l'indice de corpulence et le risque de cancer restent hypothétiques. Il est vraisemblable que des anomalies hormonales associées à l'obésité pourraient être en cause. L'hyperinsulinisme, l'élévation de l'IGF-1 et de sa biodisponibilité, la diminution de l'adipokinémie et l'hyperœstradiolémie liée à l'excès d'activité aromatase du tissu adipeux, sont autant de perturbations susceptibles d'être mutagènes. L'existence d'un état inflammatoire de bas grade associé à l'obésité est un autre facteur cancérogène. Par ailleurs, l'excès d'apport énergétique, habituel dans l'obésité, favorise la production d'espèces réactives à l'oxygène favorisant la cancérogenèse. Il n'y a pas à ce jour d'études prouvant l'intérêt d'une perte de poids sur le pronostic d'un cancer traité. Néanmoins, en l'état des données disponibles, il est légitime de postuler qu'une réduction des apports énergétiques dans le cadre d'une alimentation équilibrée et la pratique régulière d'une activité physique sont à même de prévenir le cancer chez un sujet en bonne santé et chez les survivants d'un cancer traité.

Antioxydants

Une supplémentation en antioxydants (vitamine A, bêtacarotène, vitamine C, vitamine E, sélénium) n'a pas d'effet sur l'incidence des cancers ou sur la mortalité liée au cancer d'après une revue Cochrane récente. Les résultats de

l'étude de supplémentation SU.VI.MAX réalisée en France auprès de la population générale confirment cet avis bien qu'une analyse par sous-groupe ait montré une diminution de l'incidence des cancers uniquement chez les hommes. La vitamine D et le calcium ont, expérimentalement, des effets antiprolifératifs et de différenciation qui n'ont pas été retrouvés dans les études de cohorte.

Graisses

Les études ayant recherché un lien entre la consommation lipidique et le cancer ont suggéré l'existence d'une augmentation du risque de cancer chez la femme ménopausée du fait d'une augmentation de la production endogène accrue d'œstrogènes.

Il existe des arguments en faveur d'une réduction du risque de rechute d'un cancer du sein chez les patientes en rémission dont l'apport énergétique a été réduit de 15 % par une diminution des apports lipidiques.

Viandes rouges, poissons

Plusieurs études de cohorte ont suggéré l'existence d'une corrélation entre une consommation importante de viandes rouges ou transformées (> 160 g/j) *versus* une consommation faible (< 20 g/j) et l'incidence du cancer colorectal (augmentation du risque de 35 %).

La cuisson des viandes à haute température ou sur la flamme (barbecue) est à l'origine de la production d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et d'amines hétérocycliques hautement cancérogènes du fait de la combustion des graisses. Il est souhaitable de ne pas consommer les parties carbonisées.

Une consommation élevée de poissons (> 80 g/j) *versus* faible (< 10 g/j) est associée à une diminution du risque de cancer colorectal (– 31 %).

Fruits, légumes, fibres alimentaires et cancer

Le rôle protecteur des fruits et légumes est probable pour certains cancers du tractus digestif (cancers des VADS, de l'œsophage et de l'estomac). Les éléments de preuve actuels montrent que la consommation de fruits et légumes permet d'espérer une réduction de l'incidence globale des cancers des VADS, du poumon, de l'estomac, du pancréas, du côlon, du rectum et de la vessie. L'effet protecteur des fruits et légumes, est attribué à la réduction du stress oxydatif et à la détoxification des xénobiotiques carcinogènes. Il s'y ajoute un possible effet favorable des microconstituants de type polyphénols (flavonols des pommes, catéchine du raisin, anthocyanes des fruits rouges, etc.) ou de caroténoïdes comme le lycopène dont la tomate est riche.

Le rôle des fibres a été surestimé. L'ajustement de l'apport en fibres sur les principaux facteurs de risque à partir des données épidémiologiques disponibles met en évidence une diminution non significative de 6 % du cancer du côlon liée à la consommation de fibres. En revanche, une consommation insuffisante (< 10 g/j) est associée à une augmentation significative de 18 % du risque de cancer du côlon.

Facteurs cancérogènes véhiculés par l'alimentation

Il s'agit de constituants naturels des aliments ou des composants résultant d'une pratique culinaire, d'additifs, de contaminants ou polluants et de substances formées dans le tube digestif.

- **Nitrosamines** : ces substances hautement cancérigènes se forment en milieu acide (cavité gastrique) par l'action des nitrites sur les amines secondaires contenues dans l'alimentation. Des nitrosamines ont également été décelées dans les aliments eux-mêmes et font l'objet d'une surveillance toxicologique. La consommation ou la formation de nitrosamines serait responsable de cancers gastriques.
- **Aflatoxine** : cette mycotoxine cancérogène, secrétée par une moisissure de l'arachide, favorise l'apparition de cancers hépatocellulaires en présence d'une co-infection virale (VHB).
- **Pesticides** : parmi la centaine de pesticides utilisés, peu ont un pouvoir cancérogène établi; certains auraient une action synergique avec d'autres carcinogènes.
- **Additifs** : les additifs ont été souvent incriminés mais aucune preuve n'a permis d'établir le potentiel cancérogène des additifs autorisés.
- **Édulcorants intenses** : aucun édulcorant n'apparaît cancérogène aux doses autorisées. Néanmoins, la polémique persiste au sujet de l'aspartame à la suite de résultats expérimentaux monocentriques chez l'animal à des doses très largement supérieures à la DJA.
- **Substances produites par les procédés culinaires** : les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) peuvent se former par pyrosynthèse lors du fumage, du grillage des viandes ou de la torréfaction. Les HAP qui ont un effet mutagène sont responsables de cancers du poumon et de l'estomac chez la souris.

Prévention primaire des cancers

Prévention de certains cancers

- **Sein** : ce cancer est favorisé par une croissance rapide, une puberté précoce et une ménopause tardive. La consommation d'alcool, l'excès calorique et la surcharge pondérale accroissent le risque. Une alimentation riche en légumes le réduit.
- **Colorectal** : il est probable qu'une alimentation riche en viandes et en produits céréaliers raffinés, avec un apport alcoolique important et un apport en fibres insuffisant favorise ce cancer. L'activité physique régulière et une alimentation à faible charge énergétique pourraient en réduire l'incidence de près de 50 %.
- **Estomac** : bien que ce cancer soit pour une bonne part lié à l'infection par *Helicobacter pylori*, il est probable que la persistance de cette infection et son rôle dans la cancérogenèse soient favorisés par une alimentation trop salée, comportant un apport important en salaisons et fumaisons.
- **Poumon** : même si ce cancer est surtout dû au tabagisme, une alimentation riche en fruits et légumes pourrait en diminuer l'incidence de près de 30 %.

Recommandations

L'Institut national du cancer et le réseau NACRe ont établi des recommandations nationales pour la prévention des cancers fondées sur quelques grands principes intégrés dans le PNNS.

- **Sont conseillés** :
  - l'activité physique régulière (AP) : les effets bénéfiques d'une AP adaptée ont été démontrés par plusieurs essais randomisés contrôlés. Pratiquée de façon régulière avant mais aussi pendant et après le traitement d'un cancer, elle améliore la qualité de vie, diminue la sensation de fatigue et est associée à une réduction significative du risque de mortalité globale et du taux de récidive. L'AP est donc indiquée en prévention primaire, en prévention secondaire et comme adjuvant thérapeutique;
  - la consommation de fruits et légumes à hauteur de 400 g par jour associée à un régime équilibré diversifié;
  - une alimentation riche en fibres (côlon);
  - l'allaitement (réduction du cancer du sein chez la mère);
  - le maintien d'une corpulence normale dès l'enfance en évitant les aliments à forte charge énergétique.
- **Sont déconseillés** :
  - l'alcool : sous quelque forme que ce soit, en ne dépassant pas 2 verres de vin/j chez l'homme et 1 verre de vin/j chez la femme;
  - la consommation excessive de viandes rouges (au maximum 500 g/semaine) en évitant les modes de cuisson au barbecue ou directement sur la flamme. La viande rouge peut être utilement remplacée par de la viande blanche, du poisson, de la volaille ou des œufs. Limiter la consommation de charcuteries grasses ou très salées;
  - la consommation de sel et d'aliments salés est également délétère.

Les rôles des phyto-œstrogènes, du lait et du calcium (à la fois protecteur et possiblement nocif selon la dose) et le rôle délétère d'une subcarence en vitamine D sont encore en débat.

Remarques :

- les compléments alimentaires ou les supplémentations en additifs divers n'ont pas apporté la preuve scientifique de leur intérêt dans la prévention du cancer;
- les régimes dits « anticancer » sont souvent très déséquilibrés, et n'ont pas fait preuve de leur efficacité dans des études contrôlées. Ils ne doivent pas être confondus avec les habitudes alimentaires traditionnelles souvent frugales (régime méditerranéen, régime Okinawa) qui sont associées à une baisse significative de l'incidence de certains cancers (cancers digestifs, cancer du sein).

Prise en charge nutritionnelle du patient cancéreux

La maladie cancéreuse expose à un risque permanent de dénutrition soit du fait de l'évolution du cancer, soit du fait du traitement. Sa signification pronostique péjorative rend son dépistage et son traitement précoce hautement souhaitables.

La dénutrition cancéreuse est secondaire à :

- une réduction des apports nutritionnels (anorexie, syndrome dépressif, effets centraux des cytokines inflammatoires, mucite post-thérapeutique);
- une augmentation des dépenses énergétiques lorsque la maladie est évoluée;
- un besoin protéique accru par l'augmentation du catabolisme et du remodelage protéique et une déperdition des réserves adipeuses due à un facteur lipolytique d'origine tumorale.

Nutrition et traitement anticancéreux

La prise en charge nutritionnelle du patient cancéreux doit être intégrée au projet de soins spécifiques.

La plupart des **médications anticancéreuses** ont un potentiel nauséeux et émétisant qu'il faut prévenir par des antiémétiques avant, pendant et dans les jours qui suivent. L'anorexie est habituelle, même avec les médicaments ciblés moins émétisants, et assortie d'une asthénie qui la majore. L'appétit ne peut être maintenu ou amélioré sans une prise en charge globale de la douleur, des troubles psychologiques et des troubles digestifs. Il peut être stimulé en cas de nécessité par des corticoïdes dont l'usage doit cependant être bref et réservé en raison des effets secondaires et protéolytiques.

La radiothérapie est responsable d'une asthénie et d'une anorexie et, dans les cancers ORL notamment, d'une mucite qui empêche souvent toute prise alimentaire orale.

La chirurgie génère une asthénie et une anorexie postopératoire.

Tous ces traitements relèvent d'une prise en charge nutritionnelle spécifique avec parfois une assistance nutritionnelle par voie entérale ou parentérale, l'objectif étant d'éviter la dénutrition, facteur de morbidité et d'intolérance au traitement, et de couvrir les besoins nutritionnels.

Alimenter le patient cancéreux en pratique

Il s'agit de maintenir les apports alimentaires en faisant manger mieux sans manger plus. Les besoins en micronutriments d'un patient cachectique sont identiques à ceux d'un sujet sain.

Des conseils alimentaires généraux simples et pratiques à enseigner au patient ou à son entourage facilitent l'alimentation en ne perdant pas de vue qu'il faut donner envie de manger :

- améliorer la présentation des plats en privilégiant la fraîcheur, les viandes blanches, le poisson, les légumes, les fruits, la glace;
- favoriser le fractionnement des repas en préparant des repas « portionnables » à l'avance;
- éviter les plats en sauce, les fritures;
- enrichir les préparations (beurre, œufs, fromage râpé, crème, etc.);
- boire plutôt entre les repas. Ni boissons alcoolisées (sauf demande expresse) ni boissons gazeuses;
- utiliser des exhausteurs de goût discrets (ne pas trop saler, éviter les épices fortes);

Tableau 45.3 **Compléments nutritionnels oraux (CNO) disponibles.**

Types de CNO	Présentation	Noms commerciaux	Kcal/prot.
Eau gélifiée	Poudre en boîte de 200 ou 300 g	Clinutren instant thickener®, Resource thicken up®, Gelodiet poudre®, Magic mix®, Nutilis®	0 à 125 kcal/unité
	Pot de 120 g sucré ou édulcoré	Clinutren thickened drink®, Resource eau gélifiée®, Gélodiet®	
CNO ternaires (P/L/G) – liquides – hypercaloriques, hyperprotéinés – avec ou sans fibres, – avec ou sans lactose – sucrés ou édulcorés – salés	Crème liquide aromatisée	Clinutren HP/HC®, Clinutren 1,5®, Fortimel®, Delical®, Protenplus®, Resource DB®, Diasip®	300 kcal/20 g prot.
	Flacon 200 mL	Fresubin 2 kcal drink®	400 kcal/20 g prot.
	Canette de 375 mL	Renutryl®	600 kcal/38 g prot.
	Potages variés Pot de 200 mL	Clinutren 1,5 soup®, Resource soup®, Delical potage velouté HP®	200 à 300 kcal 11 à 14 g prot.
CNO ternaires pâteux – hypercaloriques, hyperprotéinés – avec ou sans fibres – avec ou sans lactose – sucré ou édulcoré – salés	Crème dessert Pot de 125/200 g	Fresubin crème®, Clinutren dessert®, Fortimel crème®, Floridine®, Delical crème dessert®, Resource crème DB®	130 à 260 kcal 9 à 19 g prot.
	Poudre à reconstituer en boîte	Resource céréales HP®, Resource céréales instant®, Clinutren céréales®	300 à 500 kcal 21 à 30 g prot.
	Repas mixé Assiette de 300 g	Delical plat mixé®, Resource menu energy®	
	Poudre à reconstituer en boîte	Resource mix HP®/Clinutren mix®	
Jus hyperprotéinés hypercaloriques (sans lipides) Sucrés ou édulcorés	Flacon de 200 mL aromatisés	Provide Xtra®, Clinutren fruits®, Fortimel jucy®, Delical boisson fruité®	200 à 300 kcal 8 à 11 g prot.
Protéines (protéines de lait)	Poudre neutre en boîte	Resource instant protéines®, Protifar plus®, Delical poudre de protéines®	

- manger dans un endroit agréable (pas à la cuisine en raison des odeurs), sans se forcer et sans s'imposer d'horaires stricts ;
- recourir aux compléments nutritionnels oraux pour atteindre un apport énergétique suffisant (> 1 500 kcal/j) en variant les arômes, les températures et les textures et en les proposant en dehors des repas (tableau 45.3).

Situations particulières

Mucite chimio- ou radio-induite

La douleur est responsable d'une odynophagie et d'une quasi-incapacité à s'alimenter. Dans l'attente de l'efficacité du traitement médicamenteux quelques conseils diététiques aident à passer le cap :

- écarter les aliments irritants (épices, alcool, sel, vinaigre, condiments acides, croûtes du pain, aliments trop chauds…) ;
- proposer une alimentation tiède ou froide ;
- manger lentement de petites quantités d'une alimentation à texture « molle » : hachés, purées, bouillies épaisses, alimentation mixée, « petits pots de bébé », fromages frais, crèmes, flans ;
- potages enrichis mixés, *milk-shake*, yaourts liquides, compléments nutritionnels oraux liquides ;
- privilégier les produits laitiers et les glaces.

En cas de dysphagie aux liquides, utiliser une poudre épaississante dans les préparations liquides afin d'assurer une hydratation suffisante.

Diarrhée chimio- ou radio-induite

En plus d'un traitement médicamenteux symptomatique antidiarrhéique il y a lieu de conseiller :

- des boissons abondantes avec des sodas dégazéifiés (cola) servis à température ambiante ;
- alimentation à base de féculents (riz, pâtes) ;
- boire du thé noir infusé ;
- consommer des boissons salées en cas de diarrhée profuse ;
- limiter le lait (lactose) ;
- supprimer les fibres des légumes et des fruits crus, les légumineuses, les céréales complètes.

Hyposialorrhée

- Assurer une alimentation moelleuse en ajoutant de la crème, du beurre, de la sauce, de la mayonnaise et avaler une cuillère à soupe d'huile avant le repas.
- Sucer des bonbons acidulés ou des boissons gélifiées.
- Boire, en particulier pendant les repas.
- Limiter les épices, la moutarde, l'alcool, les agrumes, les tomates, l'ananas, et les noix.

Phase de soins palliatifs

La nutrition artificielle a une place très limitée et la voie orale est à privilégier pour tenter d'améliorer la qualité de vie. L'hydratation prime à ce stade.

Conclusion

Les habitudes alimentaires sont à considérer comme des déterminants de la cancérogenèse. Une alimentation à faible densité énergétique et à forte de densité nutritionnelle associée à une activité régulière, correspondant globalement aux préconisations du PNNS, est à même de réduire l'incidence de nombre de cancers ne serait-ce qu'en évitant le surpoids. En revanche, le ciblage d'aliments ou composants spécifiques de l'alimentation est marginal. Enfin, il faut se convaincre que l'alimentation est à la fois inductrice et promotrice de la cancérogenèse mais qu'elle peut aussi être protectrice.

L'approche nutritionnelle précoce est un élément déterminant de la prise en charge multidisciplinaire du patient cancéreux, tout au long de l'évolution de la maladie. L'état nutritionnel est un facteur pronostique signifiant et contribue largement à la qualité de vie et à la tolérance aux traitements. La prise en charge nutritionnelle appartient pleinement aux soins de support listés dans la circulaire du 20 février 2005 sur l'organisation des soins en cancérologie.

Bibliographie

Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst 2007 ; 1999(19) : 1471–83.

Lecleire S, Dechelotte P. Nutrition du patient cancéreux : la pratique clinique. Cah Nutr Diet 2004 ; 39 : 24752.

Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer a pooled analysis of prospective cohort studies. JAMA 2005 ; 294 : 2849–57.

Rapport du Réseau NACRe (Réseau National Alimentation Cancer Recherche) élaboré à la demande de l'INCa. Alcool et risque de cancers. État des lieux des données scientifiques et recommandations de Santé Publique. Collection Rapports & Synthèses Paris : Institut National du Cancer ; 2007.

Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer : a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008 ; 371(9612) : 569–78.

Chapitre 46

Allergie alimentaire

PLAN DU CHAPITRE

L'allergie alimentaire regroupe les manifestations d'hypersensibilité liées à une perte de la tolérance immunologique à un allergène alimentaire. Elle doit être distinguée des manifestations d'intolérance alimentaire d'ordre pharmacologique, métabolique et toxique où le système immunitaire ne joue pas de rôle. Sa fréquence et sa sévérité ne cessent d'augmenter. L'allergie figure au quatrième rang des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde. En 2009, 5 % des enfants et 2 % des adultes souffrent d'allergie alimentaire. Les allergies alimentaires ont des répercussions multiples et altèrent la qualité de vie. Certaines allergies comme celle à l'arachide deviennent un véritable problème de santé publique car elles peuvent être responsables de décès par asthme ou par choc anaphylactique. Le diagnostic d'allergie alimentaire est difficile et doit reposer sur des tests standardisés.

Physiopathologie

Les allergènes alimentaires arrivent dans le tractus digestif puis transitent dans les ganglions mésentériques. Les sensibilisations apparaissent dans le système immunitaire digestif (GALT) qui joue un rôle significatif dans la perte de la tolérance par le biais de la flore intestinale. Diverses cellules – mastocytes, éosinophiles, plaquettes – sont armées par les anticorps (Ac) de classe IgE anti-aliments. L'allergie alimentaire *stricto sensu* ne concerne que les mécanismes médiés par les IgE. Elle est dirigée exclusivement contre des protéines qui sont formées d'épitopes, linéaires ou conformationnels. Les allergies dirigées contre les épitopes conformationnels guérissent plus facilement. Les mécanismes non médiés par les IgE ou « hypersensibilité non allergique » correspondent à des intolérances alimentaires.

La sensibilisation est favorisée par une lésion de l'épithélium d'origine virale ou parasitaire. Une nouvelle rencontre avec l'allergène provoque la libération de médiateurs cellulaires préformés (histamine, tryptases, protéines des éosinophiles) ou néoformés (prostaglandines, leucotriènes, facteur d'activation plaquettaire). Ces médiateurs exercent des activités motrices sur les fibres musculaires lisses (spasmes), inflammatoires et cytotoxiques. Leur libération est responsable d'une cascade inflammatoire par recrutement cellulaire.

La susceptibilité de produire des anticorps (Ac) de classe IgE contre les antigènes banals de l'environnement est déterminée génétiquement. La majorité des allergies alimentaires (80 %) survient chez des familles d'atopiques. Des facteurs additionnels interviennent : l'âge de la première exposition à l'aliment, la dose et le type d'aliment, la durée d'exposition, etc. La diversification alimentaire entre 4 et 6 mois réduirait le risque de développer une allergie alimentaire. Les voies d'introduction des aliments ont des effets variables sur le risque allergique. L'altération de la barrière cutanée, en cas d'eczéma atopique du nourrisson, laisse pénétrer plus facilement les allergènes alimentaires. La technologie alimentaire et de préemballage peut modifier les caractéristiques physicochimiques des protéines alimentaires et les rendre plus allergisantes. L'environnement moderne expose à des allergènes comme les pollens qui peuvent se révéler inducteurs d'allergies alimentaires.

Aliments en cause

Tous les aliments peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires, mais il existe quelques spécificités en fonction de l'âge. En France, les aliments impliqués dans les allergies alimentaires de l'enfant sont le lait de vache (12 %), l'œuf (10 %), le kiwi (9 %), l'arachide (8 %), le poisson (8 %), les fruits à coque (8 %) avec en premier la noisette, et la crevette. Chez l'adulte, les produits d'origine végétale occupent la première place, avec les rosacées (abricots, cerises, fraises, framboises, noisettes, pêches, poires, pommes, prunes), les fruits du groupe latex (bananes, avocats, châtaignes, kiwis), les ombellifères (aneth, carottes, céleri, fenouil, persil), les fruits à coques et les céréales.

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Signes cliniques

La liste des symptômes de l'allergie alimentaire est longue. Il existe le plus souvent une association de symptômes. En général, les signes sont précoces, voire immédiats. Ils surviennent au maximum 4 heures après l'ingestion de l'aliment (réaction anaphylactique, œdème de Quincke, œdème laryngé grave), ou quelques heures après (dermatite atopique, rhinite, asthme). En dehors des formes retardées digestives et de l'eczéma pour lesquelles les signes sont présents en permanence, les signes respiratoires sont une autre manifestation fréquentes de l'allergie. Ils comportent une gêne respiratoire, des sifflements, une toux, une rhinite ou une rhinoconjonctivite. Les signes cutanés sont l'eczéma (sévère chez le jeune enfant), le prurit, un rash, une urticaire localisée ou généralisée, un œdème. Les signes digestifs à type de douleurs abdominales, vomissements, diarrhées sont classiques mais peu spécifiques. Il n'existe pas de relation établie entre une allergie alimentaire et la migraine, les troubles psychologiques, le syndrome d'hyperactivité chez l'enfant, la dysurie, l'arthrite et les vascularites.

Le choc anaphylactique est défini par l'atteinte de deux organes (cutanés et/ou muqueux, respiratoires, tachycardie, troubles digestifs). En conséquence, toute réaction systémique sérieuse associant l'atteinte de deux organes justifie un traitement par adrénaline.

Diagnostic

Le diagnostic peut ne pas être facile, et dépend des manifestations de l'allergie et des aliments en cause. Le diagnostic est facile quand il y a une manifestation aiguë à la suite de la consommation d'un seul aliment ; il est plus difficile lorsque l'aliment responsable d'une urticaire ou d'une dermatite atopique est intégré et « masqué » dans l'alimentation usuelle.

Enquête alimentaire

La relation temporelle entre la prise d'un aliment et la survenue des manifestations est un élément important du diagnostic et aide à reconnaître l'aliment en cause par le patient ou ses parents. Il peut ne s'agir que d'indices sans relation de cause à effets. La tenue d'un carnet alimentaire mettant en regard les manifestations et les aliments ingérés est utile mais non décisive. En définitive, le diagnostic repose sur des tests standardisés.

Exploration allergologique

L'exploration d'une allergie alimentaire IgE-dépendante comporte les tests cutanés, le dosage des IgE spécifiques et le test de provocation par voie orale (figure 46.1). Elle est indispensable à la prise en charge d'une allergie alimentaire.

- Le **test de provocation par voie orale** (TPO) est le test de référence. Appelé parfois test d'éviction-réintroduction, il prouve la réalité de l'allergie alimentaire. Le TPO doit être réalisé dans une structure apte à prendre en charge des réactions allergiques graves. Le test de provocation par voie orale de type « réintroduction » est effectué après 6 mois d'exclusion alimentaire. Les objectifs du TPO sont d'authentifier l'allergie alimentaire alors que ceux du test de réintroduction sont de démontrer la tolérance à l'aliment.
- Les **tests cutanés**, *prick-tests*, sont effectués à l'aide d'extraits commerciaux. En cas de négativité et de forte suspicion d'allergie alimentaire, c'est l'aliment natif qui est utilisé (*prick* + *prick*). Un diamètre d'induration du *prick-test* supérieur à 3 mm et supérieur au témoin positif correspond au critère de positivité. Les tests cutanés sont utiles pour la recherche d'une allergie croisée : allergie à l'arachide et allergie croisée aux différents fruits à coque et autres légumineuses que l'arachide, recherche d'une allergie croisée pollens-aliments, etc.
- Les ***atopy patch tests*** avec les aliments sont effectués sous occlusion, par application de timbres adhésifs. L'aliment « frais » est déposé dans une cupule de 12 mm de diamètre appliquée en zone exempte d'eczéma et la lecture est réalisée à 48 et 72 heures selon des critères standardisés. Ils sont effectués en cas de négativité des *prick-tests* et de symptômes retardés (digestifs et eczéma).
- Le **dosage des IgE spécifiques unitaires** est une étape importante pour le diagnostic d'une allergie alimentaire, en association avec les tests cutanés.
- Les **tests multi-allergéniques** sont inutiles en raison de faux positifs. Il existe des faux négatifs chez d'authentiques allergiques aux aliments ayant des IgE spécifiques négatives.

Allergies croisées

L'allergie alimentaire est rarement isolée et souvent associée à une allergie aux pneumallergènes (pollens). Le tableau clinique comporte une pollinose (rhinoconjonctivite et/ou asthme), un syndrome d'allergie orale (gonflement, prurit, érythème des lèvres, de la langue ou du palais après contact dans la cavité buccale d'aliments dérivés de plantes mais pas après ingestion). Généralement, les symptômes oraux disparaissent après avoir avalé l'aliment. Le chauffage préalable de l'aliment entraîne une disparition de son allergénicité à l'exception des noix.

Des allergies croisées entre allergènes alimentaires sont aussi possibles. Il existe aussi des allergies croisées entre aliments d'origine animale.

Il est important de différencier l'aliment qui déclenche les symptômes et qu'il faudra éviter, de celui qui est responsable d'une simple sensibilisation par allergie croisée mais qui est bien supporté sur le plan clinique et pour lequel aucune éviction n'est recommandée.

Évolution

Évolution spontanée : le pronostic de l'allergie alimentaire est variable. Il est bon chez l'enfant pour l'allergie aux protéines du lait de vache qui guérit dans plus de 90 % des cas à 15 ans mais n'exclut pas la possibilité de voir apparaître d'autres manifestations atopiques ou d'autres allergies alimentaires. L'allergie à l'œuf guérit dans un cas sur deux. On estime que 20 % des allergiques à l'arachide et 9 % des allergiques aux fruits à coque guérissent. En revanche, les allergies aux poissons, aux crustacés et les allergies alimentaires de l'adulte perdurent.

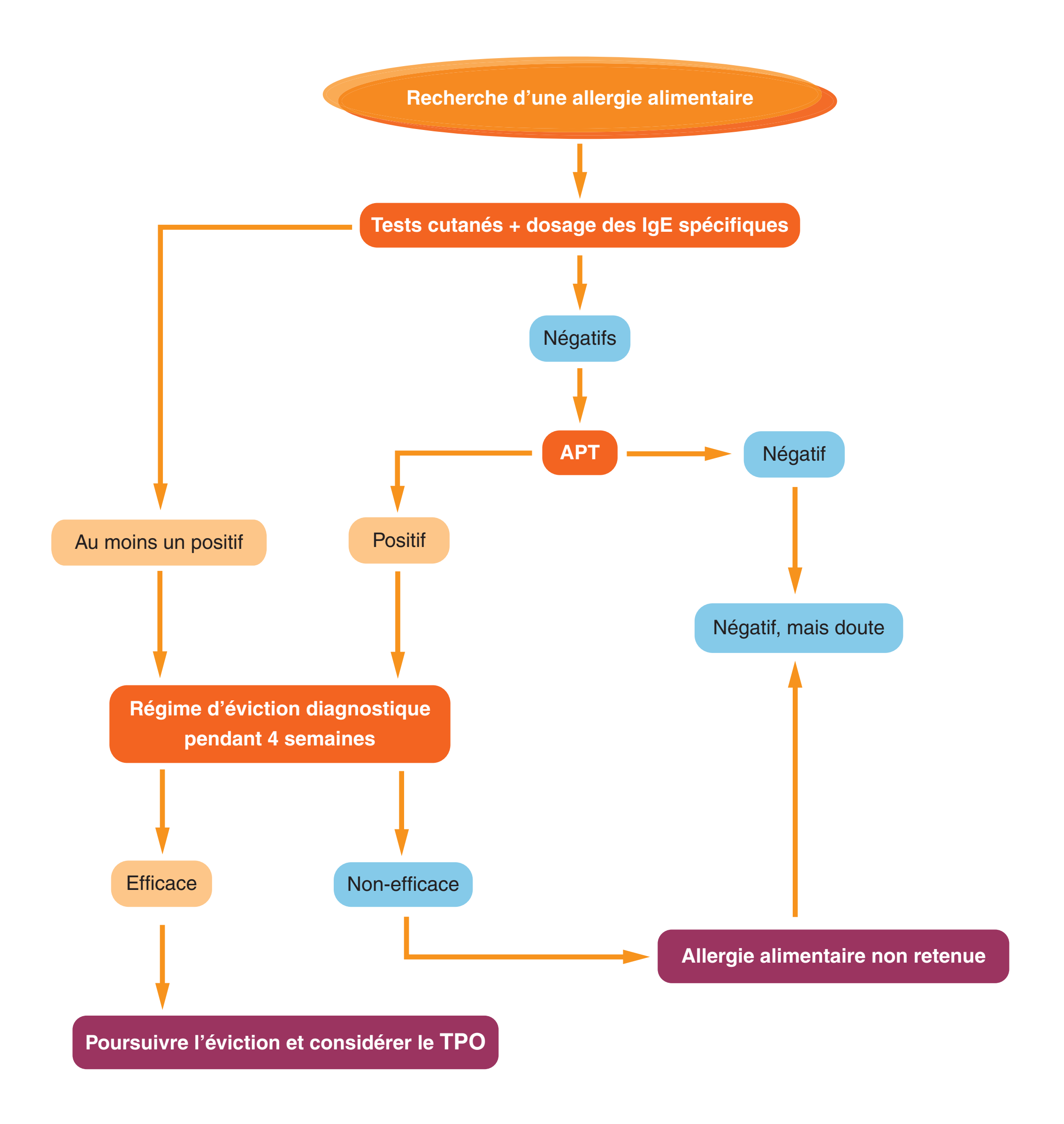


Figure 46.1 Exploration d'une allergie alimentaire présumée. *Source : D'après Rancé, Pediatr Allergy Immunol, 2008.*

Traitement de l'allergie alimentaire

L'exploration des allergies alimentaires est bien codifiée et permet d'obtenir un diagnostic de certitude indispensable à la mise en place d'une éviction alimentaire qui reste à ce jour le meilleur traitement des allergies alimentaires en association avec les traitements médicamenteux des réactions allergiques (antihistaminiques, adrénaline).

Régime d'éviction

Le traitement de l'allergie alimentaire est basé sur l'éviction des aliments identifiés par le bilan allergologique. L'éviction peut être difficile pour certains allergènes trouvés dans un grand nombre de produits comme l'arachide. La nouvelle directive concernant l'étiquetage apporte une plus grande lisibilité par les allergiques et une plus grande facilité pour suivre un régime d'éviction en ce qui concerne les denrées préemballées. L'étiquetage fournit la liste des ingrédients contenus dans l'aliment. L'étiquetage préventif avec les mentions « peut contenir » ou « présence possible », ou encore des mentions relatives à l'environnement de production comme « fabriqué dans un lieu utilisant certains allergènes » ne facilite pas la tâche. Ces nouvelles mentions rendent impossible la consommation par les patients allergiques d'aliments dont l'allergène n'entre pas *a priori* dans la composition et compliquent sérieusement le choix des aliments.

Il convient de favoriser le régime qui altère le moins la qualité de vie. Ainsi, dans le cas d'une allergie alimentaire déclenchée par une consommation de quantité importante et significative d'un aliment, il n'y a pas lieu d'exclure l'« aliment caché » et les traces de l'aliment mentionnées dans le cadre d'un étiquetage « préventif » sont autorisées. En revanche, lorsque le diagnostic est posé par un test de provocation mettant en évidence un seuil bas, inférieur à 5 mg,

un régime strict excluant même les aliments à étiquetage conditionnel est conseillé.

Après un régime strict suivi plusieurs années, la réintroduction de l'aliment causal ne doit être tentée qu'après la réalisation d'un test de provocation par voie orale. Il existe en effet un risque d'aggravation paradoxale de l'allergie par perte du niveau de tolérance consécutivement au régime strict.

Trousse d'urgence

Le traitement d'urgence des symptômes de l'allergie alimentaire se fonde sur divers médicaments dont l'indication dépend de la gravité des manifestations et/ou du contexte.

- Les antihistaminiques sont indiqués pour le traitement des réactions bénignes : urticaire localisée, réactivation d'un eczéma, signes digestifs à type de douleurs abdominales ou de vomissements, angio-œdème sans signes respiratoires ou cardiovasculaires, rhinite et conjonctivite.
- Les bronchodilatateurs bêta-2-mimétiques inhalés sont utiles en cas de crises d'asthme de gravité moyenne.
- L'adrénaline injectable IM à la dose de 0,01 mg/kg (dose maximum par injection 0,5 mg) est indiquée en cas d'anaphylaxie. L'adrénaline est également indiquée devant une progression et une association rapide de symptômes sans attendre l'asphyxie ou le collapsus. Les antécédents de réaction cardiovasculaire ou respiratoire à un aliment, un asthme persistant associé à une allergie alimentaire sont des indications absolues de la prescription d'un dispositif auto-injectable d'adrénaline.

Prise en charge

L'**éducation thérapeutique** basée sur l'évaluation des symptômes, la lecture des étiquettes, l'identification des aliments à risque, la définition des conduites à tenir, le maniement des stylos injecteurs d'adrénaline est une étape essentielle de la prise en charge et de la prescription d'un régime.

Prise en charge sociale : à l'école, les enfants atteints d'une allergie alimentaire grave bénéficient de la mise en place d'un projet d'accueil individualisé. Les modalités de prise en charge sont précisées au cas par cas en fonction des besoins de chaque enfant. Le projet d'accueil individualisé est établi à la demande des parents, par le directeur d'école ou le chef d'établissement, en concertation avec le médecin de la structure d'accueil, à partir des besoins thérapeutiques précisés par le médecin (allergologue). Il a pour but de définir les adaptations à apporter à la scolarité de l'élève. Le projet d'accueil individualisé est un document écrit et réactualisé chaque année.

Protocoles de tolérance orale

Des protocoles d'induction de tolérance mis en place par des équipes spécialisées peuvent être envisagés lorsque l'allergie alimentaire perdure pour améliorer la qualité de vie. Différentes techniques sont utilisées – injectables, orales ou sublinguales – avec des résultats prometteurs.

Prévention

La **prévention primaire** de l'allergie passe plus par l'acquisition de la tolérance que par la réduction de la charge allergénique (encadré 46.1).

La **prévention secondaire** est fondée sur le respect de l'éviction et sur un étiquetage précis faisant mention des allergènes alimentaires. En pratique, il est impossible d'obtenir un risque allergique nul.

Fausses allergies alimentaires et intolérances

Les intolérances alimentaires ne sont pas médiées par une réaction immunologique. Il en est ainsi des intolérances par déficit enzymatique comme l'intolérance au lactose qui est due à un déficit en lactase.

Les fausses allergies se manifestent parfois par des signes de gravité (rash, hypotension vasoplégique avec tachycardie et lipothymie, vomissements, diarrhée, prurit) qui surviennent au décours de la consommation d'aliments riches en amines vasoactives ou histamino-libérateurs (tableau 46.1).

Encadré 46.1 **Prévention de l'allergie chez l'enfant**

- Pas de régime pendant la grossesse.
- Allaitement pendant 4 à 6 mois.
- À défaut d'allaitement ou si nécessité de complément :
  - hydrolysat extensif de caséine ;
  - hydrolysats partiels de protéines du lactosérum ;
  - formule standard.
- Débuter la diversification après 17 semaines et avant 24 semaines avec des aliments riches en fer (œufs, viande) et en acides gras polyinsaturés (œufs, poisson gras).
- Introduction progressive du gluten entre 4 et 7 mois pour diminuer le risque d'allergie au blé, de maladie cœliaque et de diabète de type 1.

Tableau 46.1 **Liste des aliments responsables de manifestation d'intolérance non allergiques avec manifestations vasoactives.**

Aliments histamino-libérateurs	Poissons et crustacés Fraises, fruits exotiques (kiwi, papaye, ananas) Fruits oléagineux (noix, noisettes) Chocolat Alcool
Aliments riches en histamine	Fromages fermentés Thon frais ou en conserve, anchois, sardines Charcuterie Vin, bière Choucroute
Aliments riches en tyramine	Fromages : gruyère, brie, roquefort Charcuterie, gibier faisandé Hareng saur Choux, pommes de terre, épinards, avocat Chocolat Vin, bière
Aliments riches en phényléthylamine	Fromages fermentés Chocolat Vin

Le glutamate de sodium utilisé en quantité importante dans la cuisine asiatique peut provoquer des manifestations adverses à type de céphalées, de flush, d'oppression thoracique et de tachycardie (« syndrome du restaurant chinois »).

Par abus de langage, on parle d'intolérance alimentaire pour désigner des réactions aux toxines bactériennes.

Bibliographie

Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy : Implications for future treatment. J Allergy Clin Immunol 2008 ; 121 : 1344–1250.

Eigenman PA. Mechanisms of food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2009 ; 20 : 5–11.

Feuillet-Dassonval C, Baranes T, Bidat E. Induction de tolérance orale chez l'enfant : aspects pratiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2008 ; 48 : 533–538.

Nancey S, Moussata D, Roman S, et al. Allergies alimentaires et digestives de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 2005 ; 29 : 255–265.

Rona RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy : a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2007 ; 120 : 638–646.

Nancey S, Moussata D, Roman S, Andre F, Bouvier M, Claudel S et al. Allergies alimentaires et digestives de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 2005 ; 29 : 255–265.

Métabolisme glucidique

PLAN DU CHAPITRE

Les apports glucidiques constituent une part importante de la ration énergétique, idéalement fixée à 55 %. La plupart d'entre eux sont convertis en glucose, nutriment cérébral incontournable et acteur essentiel du métabolisme énergétique. Un système hormonal fondé sur les effets antagonistes de l'insuline et du glucagon assure le contrôle de l'homéostasie glucosée en interconnexion avec le métabolisme lipidique. L'altération fréquente du métabolisme glucidique conduit à l'intolérance glucosée, au diabète ou, à l'opposé, à l'hypoglycémie. Des anomalies plus rares du métabolisme des glucides liées à des déficits enzymatiques s'expriment par des maladies héréditaires.

Nature et classification des glucides

Les glucides sont des molécules constituées de chaînes de carbone porteuses de fonction alcool, aldéhyde ou cétone $(C.H_2O)n$ avec $n \geq 3$.

La classification biochimique distingue :

- les oses;
- les monosaccharides à 5 C : pentoses (ribose, désoxyribose);
- les monosaccharides à 6 C : glucose, galactose, fructose (figure 47.1);
- les disaccharides : saccharose (sucre commun = glucose + fructose); lactose (galactose + glucose); maltose (glucose + glucose);
- les polymères d'oses ou polysaccharides : amidon, glycogène et cellulose (qui n'est pas digestible et absorbable par l'homme).

À cette classification se superpose une classification plus fonctionnelle ou nutritionnelle qui est partiellement fausse. C'est ainsi qu'il est d'usage de distinguer les sucres courts et les sucres longs, les premiers étant réputés sucrants et d'absorption rapide; les seconds étant insipides et d'absorption lente avec un effet hyperglycémiant moindre. De nombreuses exceptions mettent à mal ce type de classification pragmatique.

Origine des glucides

Les glucides alimentaires sont soit des polysaccharides, polymères d'oses – unité élémentaire des glucides dont le chef de file est le glucose – (amidon, glycogène), soit des disaccharides ou dimères d'oses (saccharose, lactose, maltose), soit encore des monosaccharides ou oses (fructose, galactose). Le foie est le siège de la transformation des autres oses en glucose.

Le glucose n'est pas contenu en tant que tel dans les aliments naturels. Il a une double origine : exogène après la digestion des glucides, et endogène par les voies de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatiques qui interviennent pour maintenir l'homéostasie glycémique autant que nécessaire.

Figure 47.1 Formule du saccharose (sucre de cuisine), exemple type du disaccharide à pouvoir sucrant.

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Absorption et transport des glucides dans l'organisme

Le glucose provenant de la digestion des polysaccharides et des disaccharides traverse la membrane de l'épithélium intestinal contre un gradient de concentration par un processus actif avec un système de transport membranaire spécifique situé au pôle apical comportant un cotransporteur (sodium-glucose cotransporteur [SGLT1]) également présent sur les cellules du tube rénal proximal. Ce dernier a la même affinité pour le galactose et le glucose. La pompe Na^+K^+-ATPase assure le maintien des gradients électrochimiques du Na et du K à travers la membrane. Une anomalie de ce cotransporteur est à l'origine d'une malabsorption du glucose et du galactose, maladie autosomique récessive de manifestation très précoce.

En plus de ce transport actif, il existe une diffusion facilitée à la partie latérale et basale des entérocytes liée à la présence d'un autre transporteur de glucose ubiquitaire (GLUT1 à GLUT12). Les transporteurs GLUT se distinguent les uns des autres par leur localisation, leur capacité à être stimulés par l'insuline et par leurs caractéristiques cinétiques. À titre d'exemple, GLUT2 est présent dans l'intestin, le foie, le rein et les cellules bêta du pancréas, GLUT3 est présent dans le cerveau, GLUT5 présent dans l'intestin a une grande affinité pour le fructose, GLUT1 siège sur la membrane des globules rouges alors que GLUT4 est le transporteur du glucose dans les muscles et le tissu adipeux. Ce dernier transporteur est très dépendant de l'action de l'insuline. L'élévation de l'insuline et l'activité physique augmentent l'extériorisation par exocytose de GLUT4. Ces cotransporteurs facilitateurs, saturables et stéréosélectifs fonctionnent de manière indépendante de l'aspect énergétique. Le flux de glucose se fait dans le sens d'un gradient de concentration défini par sa concentration relative de part et d'autre des membranes. L'affinité de ces transporteurs est adaptée à chaque tissu ou organe et contribue au rôle de celui-ci dans le métabolisme glucosé.

Le glucose absorbé entre dans le système porte et subit un premier passage hépatique avec un captage hépatique de l'ordre de 30 %. Le glucose qui échappe au foie est capté par les tissus périphériques (muscle, tissu adipeux, cerveau, etc.) pour être soit oxydé, soit stocké.

Production de glucose par le foie (figure 47.2)

Le rapport insuline/glucagon et la glycémie sont les principaux régulateurs de la production hépatique de glucose.

Glycogène

Le foie et les muscles sont capables de mettre en réserve le glucose sous forme de glycogène. Celui-ci est utilisé à des fins systémiques (à partir du foie) ou localement (muscle) en phase interprandiale post-absorptive ou au début du jeûne.

Le glucose capté par le foie par l'intermédiaire de GLUT2, phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par une glucokinase, est utilisé pour la synthèse de glycogène par isomérisation en présence d'insuline et sous l'action d'une glycogène-synthétase. Il en résulte une molécule de réserve de glucose de structure très ramifiée. La synthèse de glycogène survient en phase postprandiale.

L'hypoglycémie est à l'origine de la glycogénolyse hépatique. Après une cascade de réactions enzymatiques débranchantes (glycogène phosphorylase et phosphoglucomutase), l'hydrolyse du G6P produit du glucose « libre » qui passe dans le secteur extracellulaire par l'intermédiaire de GLUT2 pour maintenir l'homéostasie glucosée. Glycogénogenèse et glycogénolyse sont l'objet d'une régulation étroite par un contrôle allostérique et des modifications covalentielles. Ces dernières sont sous contrôle hormonal : l'insuline stimule la glycogénosynthèse, le glucagon et l'adrénaline stimulent

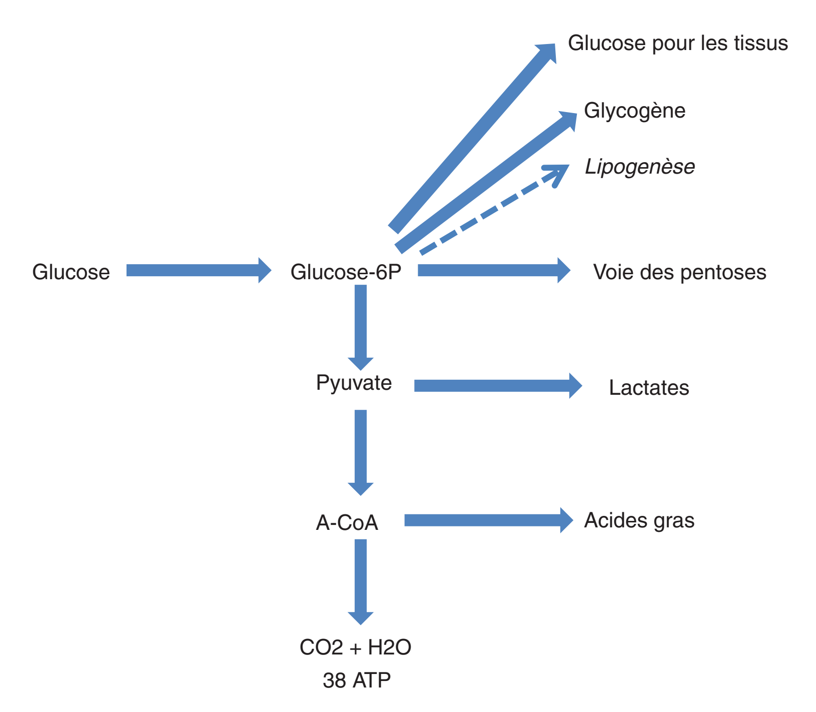


Figure 47.2 Destin du glucose d'origine hépatique.

Tableau 47.1 **Différents types de glycogénose.**

Type	Nom	Déficit enzymatique	Accumulation de glycogène	Clinique
I	Von Gierke	G6-phosphatase	Foie et rein	Hépatomégalie Hypoglycémie
II	Pompe	Alpha-1-4-glucosidase	Lysosome de toutes les cellules	Létale avant 1 an Insuffisance cardiaque
III	Cori	Amylo-1-6-glucosidase (enzyme débranchante)	Foie et muscle	Hypoglycémie
IV	Andersen	Enzyme branchante	Foie	Létale avant 2 ans Insuffisance hépatique
V	McArdle	Glycogène phosphorylase musculaire	Muscle	Crampes d'effort Fatigabilité musculaire
VI	Hers	Glycogène phosphorylase hépatique	Foie	Hépatomégalie Hypoglycémie
VII		Phosphofructokinase musculaire	Muscle	Fatigabilité Crampes
VIII		Phosphorylase kinase hépatique	Foie	Hépatomégalie Hypoglycémie
IX		Phosphorylase b kinase	Foie et muscle	Hypotonie musculaire
0		Glycogène synthétase	Pas de synthèse et pas d'accumulation	Hypoglycémie à jeun

la glycogénolyse. Les anomalies moléculaires des enzymes impliquées sont responsables de glycogénoses classées en dix types (tableau 47.1).

Néoglucogenèse

Cette voie de production, exclusivement hépatique, permet la production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques en utilisant les lactates issus de la glycolyse anaérobie, le glycérol provenant de la mobilisation des triglycérides de réserve à partir des tissus adipeux et les acides aminés glucoformateurs libérés lors de la dégradation musculaire induite par le jeûne sous l'effet du cortisol et du glucagon. Les enzymes clés sont la pyruvate carboxylase, la pyruvate phospho-énol-pyruvate carboxylase et la G6-phosphatase. La néoglucogenèse est activée par l'afflux des substrats précurseurs dans le foie et par l'activation des enzymes par l'AMP cyclique et le glucagon. En revanche, l'insuline réprime cette voie métabolique. À noter que le fructose est un précurseur fortement néoglucogénique mais que le G6P formé est dirigé vers la synthèse du glycogène avec une inhibition concomitante de la glycogénolyse.

Utilisation du glucose

Environ 20 à 30 % du glucose ingéré sont métabolisés dans le foie. Le reste gagne la circulation systémique pour être dégradé par la voie de la glycolyse par oxydation avec production d'acide lactique ou, marginalement, par la voie des pentoses. Il peut également participer à la lipogenèse.

Voie de la glycolyse (figure 47.3)

La voie de la glycolyse contrôlée par l'insuline est source d'énergie sous la forme d'ATP. Dans le foie et le tissu adipeux, elle permet la synthèse des acides gras. Elle débute par la transformation du glucose en G6P par une hexokinase ubiquitaire et, surtout, par une glucokinase hépatique spécifique. Puis G6P est transformé en fructose-6-phosphate par une phosphoglucose isomérase mais l'enzyme clé est la phosphofructokinase soumise à de nombreuses régulations (le citrate et l'ATP exercent une rétroaction négative sur cette enzyme). Puis il y a transformation en pyruvate avec synthèse concomitante d'ATP.

L'acide pyruvique est un substrat potentiel pour les mitochondries. Dans les conditions d'**aérobiose**, il subit une décarboxylation oxydative dans la mitochondrie et produit l'acétyl-coenzyme A (A-CoA) qui sera dégradé dans le cycle de Krebs par un processus de décarboxylation oxydative nécessitant la présence d'oxalo-acétate et d'insuline, faute de quoi l'A-CoA est utilisé pour la cétogenèse. L'acide pyruvique peut aussi être utilisé dans le foie et le tissu adipeux pour produire des AG par un phénomène de lipogenèse activé par l'insuline en situation d'apport glucidique excédentaire.

En **anaérobiose**, notamment dans le muscle en phase d'anoxie partielle quand la demande d'ATP est importante, le pyruvate est réduit en lactate lors d'une réaction catalysée par la lacticodéshydrogénase avec transformation de NADH en NAD^+. Le lactate, produit terminal de la glycolyse anaérobie dans le muscle, est transféré en partie au foie où il peut servir de substrat à la néoglycogenèse, le glucose produit étant réutilisé par le muscle selon un cycle dit de Cori.

Performances énergétiques

En anaérobiose, la glycolyse d'une molécule de glucose aboutit à la formation de deux molécules de pyruvate et de deux liaisons riches en énergie récupérées sous forme d'ATP.

En aérobiose, la réoxydation d'une molécule de NADH sur la chaîne respiratoire permet de récupérer trois ATP. Au total, l'oxydation complète en H_2O et en CO_2 d'une molécule de glucose fournit 38 ATP.

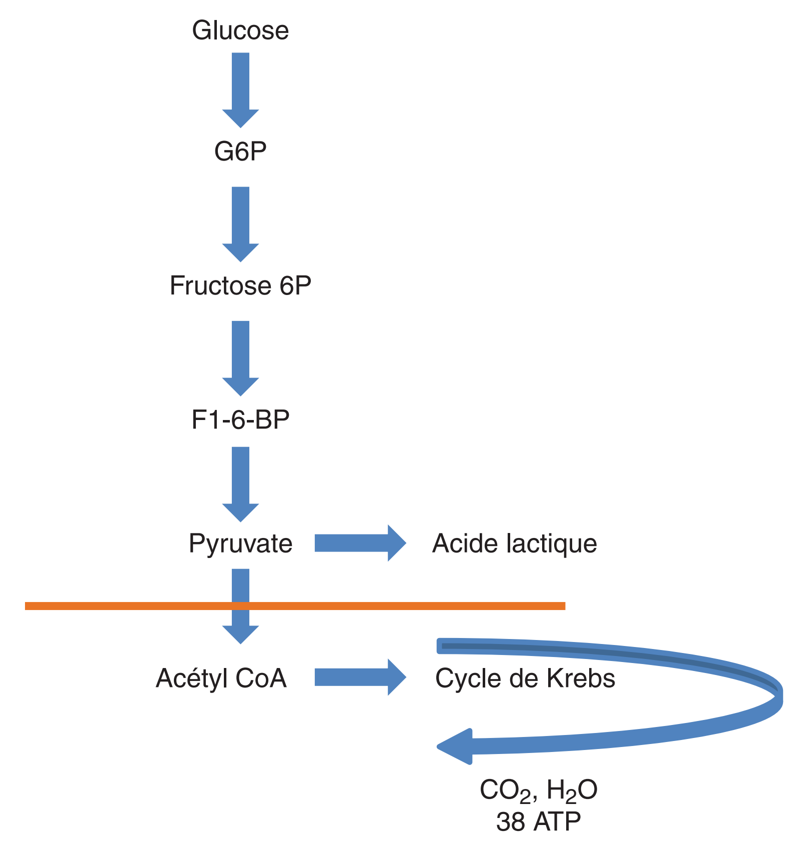


Figure 47.3 **Schéma simplifié de la glycolyse.**

Voie des pentoses

Elle contribue à la dégradation du glucose. Le G6P est transformé en phospho-gluconolactone avec production de NADH + H^+ et, après décarboxylation, en ribulose-5-P. Cette voie fournit le NADH nécessaire à la synthèse des acides gras et des stéroïdes.

Devenir et répartition du glucose dans l'organisme (figure 47.4)

Bien qu'ils représentent 50 % de la ration énergétique, les glucides sont peu stockés. Chez l'adulte, les réserves en glycogène sont de l'ordre de 70 grammes dans le foie et 200 g dans les muscles, le *pool* du glucose circulant étant d'environ 20 g, soit un total de 1 200 kcal/j, ce qui est inférieur à la ration calorique journalière. Ces données sont à mettre en rapport avec l'obligation de l'homéostasie glucosée permanente et avec l'apport massif des glucides (200-250 g en 2 ou 3 repas) lors des repas qui contraste avec la carence relative interprandiale, alors que les besoins des organes strictement glucodépendants (cerveau, éléments figurés du sang et médulla rénale) sont constants et continus puisqu'ils ne disposent pas de réserves *in situ*. Deux situations cycliques sont à considérer :

- durant la période postprandiale caractérisée par des apports importants en glucides, l'insuline s'élève et le glucagon diminue, ce qui permet une mise en réserve de ces nutriments sous forme de glycogène et de triglycérides. Globalement environ 50 % du glucose ingéré est stocké, ce qui limite l'hyperglycémie postprandiale par ailleurs contenue par la sécrétion d'insuline. L'association de l'inhibition de la production endogène de glucose et la stimulation de l'utilisation du glucose plasmatique limitent les mouvements de la glycémie ;
- lors de la période post-absorptive, à distance des repas, l'hypoglycémie est évitée par la mise en œuvre de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse liée à l'augmentation du glucagon et à la diminution de l'insuline. Elles représentent respectivement 75 % et 25 % de la production de glucose. Pendant cette période, l'utilisation périphérique du glucose est réduite grâce à la consommation préférentielle d'acides gras libres par les muscles.

Stockage du glucose

Le glucose n'est pas une forme de réserve énergétique ; en revanche, il peut être stocké sous forme de glycogène dans le foie et les muscles.

La lipogenèse à partir du glucose est une autre possibilité de stockage. Son importance est modeste dans les conditions physiologiques. Cette lipogenèse principalement hépatique survient en cas d'alimentation riche en glucides et/ou d'hyperinsulinisme. Elle provient de la décarboxylation oxydative du pyruvate qui produit, comme certains acides aminés et les acides gras soumis à la bêta-oxydation, de l'A-CoA qui est un substrat de la synthèse de l'acide palmitique et d'autres acides gras. Le stockage sous forme de triglycérides nécessite la présence de glycérol-P produit dans le foie à partir du glycérol.

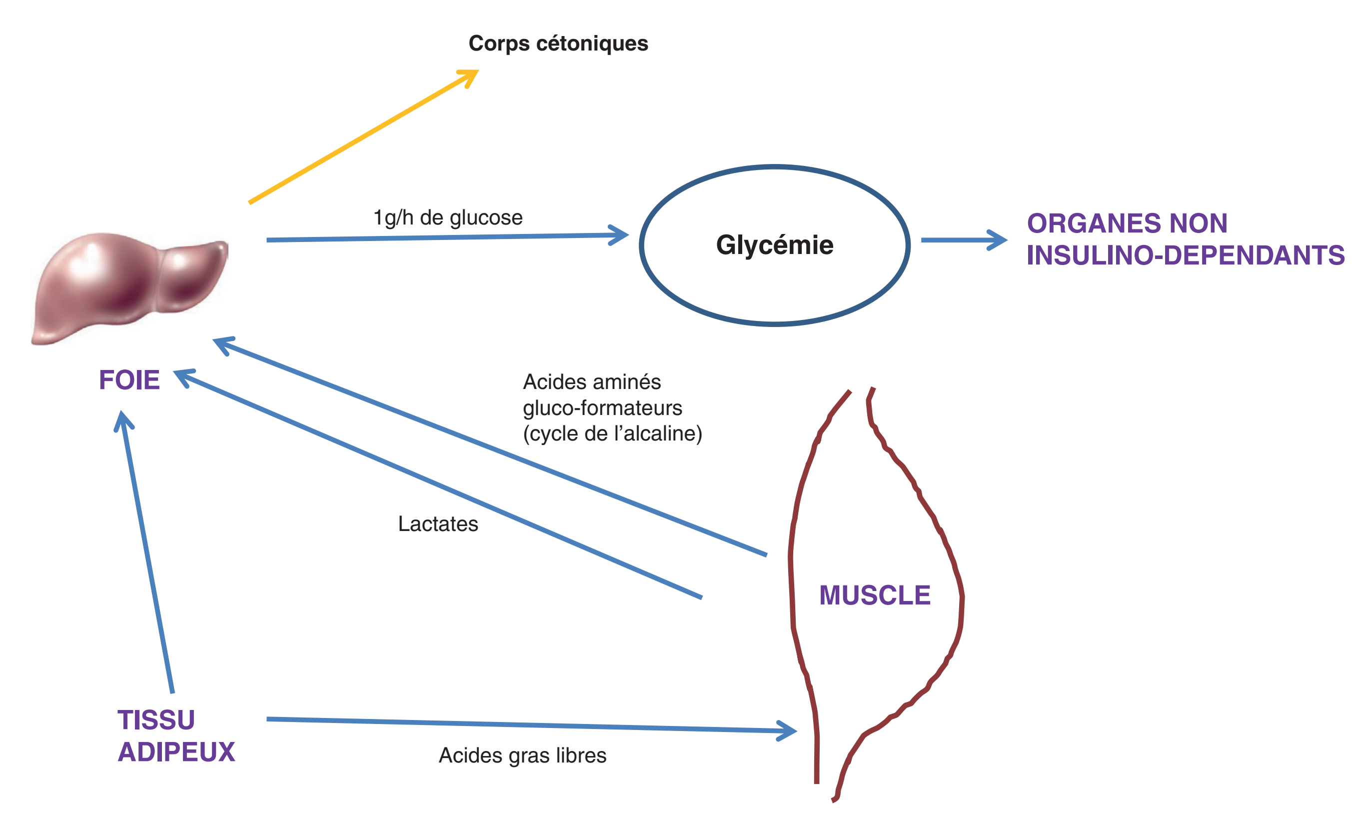


Figure 47.4 **Maintien de la glycémie au cours du jeûne : glycogénolyse puis néoglucogenèse.**

Encadré 47.1 Le cas particulier du fructose

La consommation de fructose est marginale. L'essentiel provient de la digestion du saccharose et, de plus en plus, de l'utilisation de sirop d'amidon de maïs à haute teneur en fructose après conversion d'une partie du glucose par une isomération enzymatique (*high fructose corn syrup* [HFCS]). La formule chimique brute du fructose est la même que celle du glucose mais sa destinée métabolique est différente. Le fructose est transporté dans l'hépatocyte pour être transformé en fructose-1-phosphate sous l'action d'une phosphofructokinase ; puis il est scindé en triose-phosphate par une aldolase B. Ces enzymes ne sont pas contrôlées par l'insuline.

L'ingestion de grandes quantités de fructose détermine une production massive de triose-P aboutissant à une stimulation de la synthèse de glycogène et à la synthèse *de novo* de triglycérides s'accumulant dans le foie. Seul 50 % du fructose ingéré est redistribué vers la circulation sous forme de glucose alors que 25 % sont stockés dans le foie et participent à la lipogenèse hépatique. Expérimentalement, un excès d'apport en fructose (> 60 g/j) favorise la résistance hépatique à l'insuline et l'accumulation des lipides intrahépatiques.

L'intolérance au fructose est la conséquence d'un déficit congénital en aldolase B avec accumulation de F1P. Les symptômes sont les vomissements, un retard staturo-pondéral, une hépatomégalie avec un risque d'insuffisance hépatocellulaire aiguë lors d'une ingestion importante de fructose. Ces signes sont réversibles après éviction complète de fructose.

Métabolisme glucosé et jeûne

Au cours du jeûne nocturne, l'homéostasie glucosée est assurée par la production hépatique de glucose par la glycogénolyse et, à un moindre degré, par la néoglucogenèse. Le glucose produit est utilisé prioritairement par les organes gluco-indépendants (cerveau). L'utilisation périphérique du glucose est réduite au prorata de la diminution de l'insuline qui réduit la synthèse de GLUT4. Il en résulte une moindre capacité d'utilisation du glucose par les muscles et le tissu adipeux. L'élévation du taux des AGL et la production de corps cétoniques, utilisables par le cerveau, ont pour effet l'installation d'une insulino-résistance périphérique et, partant, une économie de consommation glucosée. Au fur et à mesure que le jeûne se poursuit, la néoglucogenèse s'intensifie pour pallier la disparition des réserves glycogéniques. La cétogenèse mise en œuvre à partir de l'A-CoA à la faveur de la diminution du rapport insuline/glucagon fournit un succédané au glucose dont les besoins ne cessent de diminuer. Les substrats de la néoglucogenèse proviennent de la lipolyse (glycérol), des lactates et des acides aminés musculaires menaçant à moyen terme d'induire une véritable fonte musculaire par autophagie. Les substrats de la cétogenèse sont avant tout les AG bêta-oxydés issus de la lipolyse.

Tous les monosaccharides n'ont pas le même destin métabolique (encadré 47.1).

Bibliographie

Afssa. Glucides et santé : état des lieux, évaluation et recommandations. Rapport 2004.

Delarue J, Couet C, Lamisse F. Métabolisme du glucose *in vivo* chez l'homme. Cah Nutr Diet 1994 ; 29 : 205–14.

Métabolisme protéique

PLAN DU CHAPITRE

Les protéines sont des macromolécules synthétisées à partir de 20 acides aminés (AA). En fait, il en existe bien davantage mais 20 seulement sont intégrés à l'ADN. Les protéines sont composées de séquences d'AA reliés entre eux par des liaisons peptidiques. Les protéines au nombre d'environ 10 000 jouent un rôle majeur dans la structure des tissus puisque le compartiment protéique représente 16 % de la masse d'un adulte, soit 10 kg pour un adulte de 70 kg. Les protéines qui se renouvellent en permanence ont également un rôle fonctionnel complexe et multiple : véhicule de transport des hormones (protéines spécifiques), des molécules hydrophobes (apoprotéines des lipoprotéines) ou de substances diverses comme l'oxygène (hème), le calcium ou les médicaments (albumine), les enzymes, les acides nucléiques, les hormones, les anticorps, les protéines contractiles, le régulateur de l'expression du génome (facteurs de transcription) et les éléments de transduction (récepteurs, protéine G) sans omettre leur rôle sur l'homéostasie du milieu plasmatique par la pression oncotique qu'elles exercent, etc.

Les besoins recommandés sont de 55 g/j chez l'homme et 45 g/j chez la femme alors que les apports habituels dans les pays développés sont de 70 à 100 g/j. Le renouvellement protéique est d'environ 4 g/kg/j chez l'adulte et 15 g/kg/j chez le nouveau-né. Une carence protéique prolongée induit un tableau de kwashiorkor.

Structure des protéines

Acides aminés

Les AA, unités élémentaires des protéines, sont définis par la présence d'un groupement aminé (avec un atome d'azote) et d'un groupement carboxylique (figure 48.1). Ce sont les substrats de la synthèse protéique.

Origine

Ils sont soit d'origine endogène par utilisation des AA issus du *turnover* des protéines ou par synthèse *de novo*, soit d'origine exogène alimentaire.

Les AA exogènes sont dits « essentiels » ou « indispensables » lorsque l'organisme est incapable de les synthétiser (tableau 48.1). Les apports alimentaires doivent couvrir les besoins en AA essentiels. Les aliments d'origine animale contiennent tous les AA essentiels alors que les aliments d'origine végétale ne les contiennent pas tous ou en quantité suffisante : ce sont les AA « limitants ». Des transaminases spécifiques permettent d'interchanger les AA mais l'interconversion est plus difficile pour les AA qui ont une chaîne latérale aromatique (tryptophane, phénylalanine qui se convertit en tyrosine et en histidine).

La protéolyse protéique est la source principale des AA (75 %) mais l'apport alimentaire est incontournable puisqu'il compense la catabolisme protéique et maintient le bilan protéique à l'équilibre.

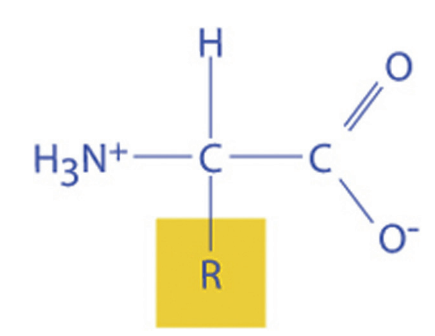


Figure 48.1 Formule générale d'un acide aminé.

Tableau 48.1 **Les différents acides aminés d'origine alimentaire.**

AA « indispensables »	AA « non indispensables »
Leucine	Glutamine
Isoleucine	Acide glutamique
Valine	Alanine
Lysine	Acide aspartique
Méthionine	Asparagine
Tryptophane	Glycine
Phénylalanine	Cystéine
Thréonine	Proline
Arginine*	Sérine
Histidine*	Tyrosine

* Chez l'enfant.

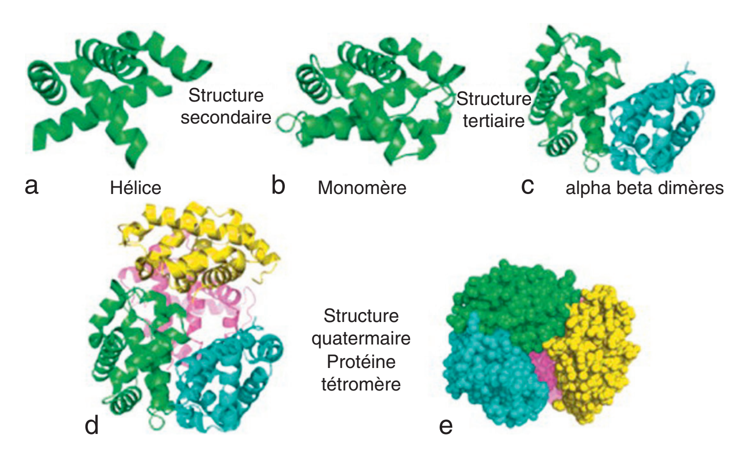


Figure 48.2 Structure des protéines. **a.** Structure tertiaire d'une protéine. **b.** Passage d'une structure primaire à une structure quaternaire.

Rôle des AA

- **Biosynthèse** : ce sont les substrats et précurseurs de la synthèse protéique.
- **Fonctionnel** : certains ont une activité biologique propre comme le GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui est un neuromédiateur ou la glutamine qui participe à l'immuno-compétence. Ce sont les précurseurs de certains médiateurs comme les catécholamines et les hormones.
- **Énergétique** : ils contribuent avec les protéines à l'apport énergétique (1 g = 4 kcal). Ils alimentent le cycle de Krebs et certains sont des substrats de la néoglucogenèse et de la cétogenèse.

Protéines

Les protéines ne sont pas qu'un simple enchaînement d'AA, avec d'éventuelles chaînes latérales, débutant par une fonction amine et se terminant par une fonction carboxyle. Leurs caractéristiques biologiques ne dépendent pas que du nombre d'AA mais aussi de leur structure dans l'espace (figure 48.2). Il existe une grande diversité de structures :

- primaire : c'est la séquence des AA ;
- secondaire : repliement de la structure I en hélice ou en feuillet lié à l'ensemble des liaisons hydrogène de la trame de la molécule ;
- tertiaire : correspond au repliement de la structure II ; les différents secteurs sont organisés en domaines grâce à des liaisons ioniques, hydrophobes et des liaisons covalentes ;
- quaternaire : c'est la conformation obtenue à partir de liaisons non covalentes entre diverses protéines aboutissant à un positionnement dans l'espace des monomères constitutifs.

Il en résulte une grande diversité des structures. Les structures tertiaires et quaternaires conditionnent les propriétés biochimiques et le caractère actif ou non actif d'une même protéine.

Synthèse protéique : destin des protéines

Les protéines ingérées sont dénaturées dans l'estomac par la pepsine et l'acidité puis les peptides sont clivés par les endopeptidases pancréatiques. La digestion protéique est achevée par les aminopeptidases de la bordure en brosse intestinale sous forme d'AA ou de petits peptides (hydrolysés dans les entérocytes). Les AA sont absorbés par des transporteurs dont certains sont spécifiques et régulés pour parvenir jusqu'aux tissus et aux organes.

Le **foie** est l'organisme principal mais non unique du métabolisme protéique. Il assure :

- la synthèse de la plupart des protéines circulantes telles que l'albumine, la ferritine ou les facteurs de coagulation. La disponibilité en AA est le facteur limitant principal de la synthèse des protéines. L'albuminémie est un bon marqueur des états de dénutrition chronique qui sont la conséquence d'une pénurie en AA. Certains médiateurs comme les cytokines pro-inflammatoires répriment la synthèse de l'albumine alors qu'elles stimulent la synthèse des protéines dites de l'inflammation comme la C-réactive protéine ou la ferritine ;
- la transformation des AA en substrats énergétiques. La néoglucogenèse à partir des AA est mise en œuvre en cas de jeûne prolongé et dans les situations d'agression métabolique. Certains AA dits à chaîne ramifiée sont capables de générer des corps cétoniques à visée énergétique ;
- l'oxydation directe des AA excédentaires produit de l'énergie mais ce phénomène est marginal.

Le **muscle** qui contient la moitié des protéines de l'organisme peut être considéré comme un réservoir protéique et de ce fait d'AA (85 g chez un adulte contre 1,2 g dans le plasma). Les protéines musculaires ne sont pas que structurelles. Elles jouent un rôle fonctionnel et participent à la disponibilité des AA. À la phase interprandiale, c'est le muscle qui libère la quasi-totalité des AA nécessaires à l'économie de l'organisme soit par un mécanisme de synthèse *de novo*, soit, en situation d'agression, par la protéolyse. L'alanine et la glutamine représentent la part la plus importante des AA libérés par le muscle. Par ailleurs, les protéines musculaires – actine et myosine – jouent un rôle à la fois constitutionnel et fonctionnel en intervenant directement dans la contractilité.

Synthèse protéique

La synthèse de l'ARN messager à partir des gènes est à l'origine de la synthèse d'une protéine spécifique dans un organe donné à partir des substrats que sont les AA. La transcription est régulée par des facteurs environnementaux, par d'autres protéines et par des facteurs hormonaux.

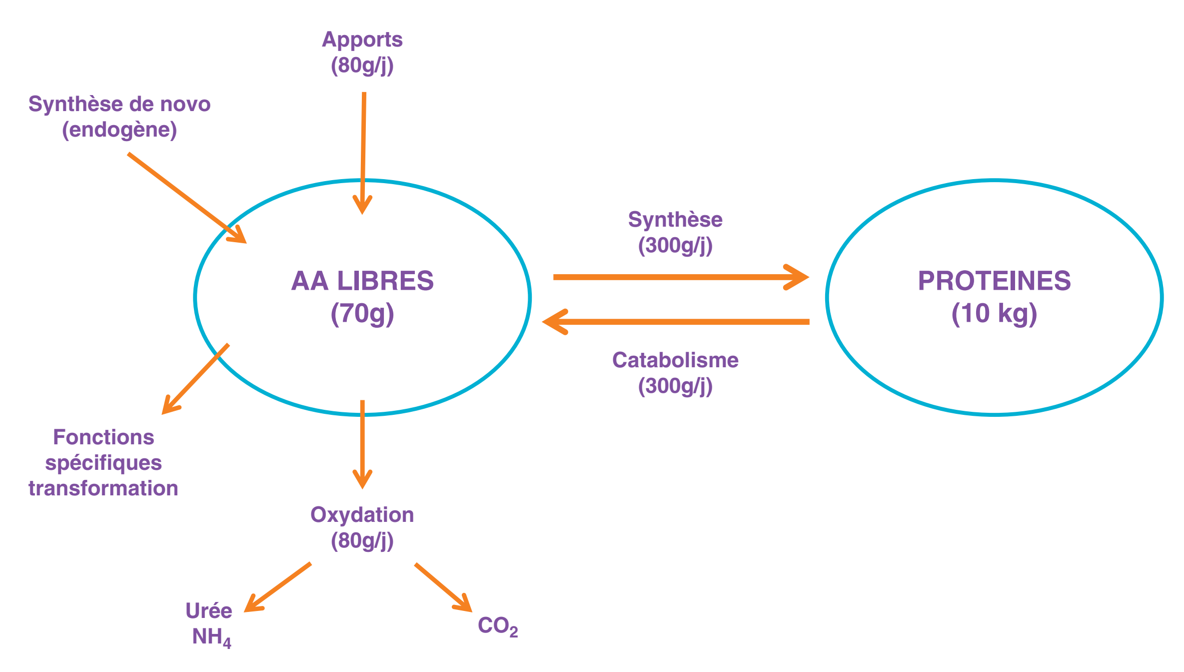


Figure 48.3 **Représentation schématique du métabolisme protéique.**

Catabolisme protéique

Il se fait par un processus protéolytique. La protéolyse, source principale des AA pour l'organisme, est effectuée par différents systèmes de protéases :

- système lysosomal (foie et rein) à hauteur de 15 % qui est ATP-dépendant ;
- système calpaïne-calplastine cytosolique qui est Ca^{++}-dépendant et concerne surtout les protéines du cytosquelette ;
- système protéosomique, complexe multienzymatique, qui reconnaît les protéines marquées par l'ubiquine. Ce système intervient particulièrement pour la dégradation des protéines intracellulaires et des protéines anormales.

La protéolyse est régulée par la transcription des gènes, la progression du cycle cellulaire, la réponse inflammatoire et par les conditions hormonales et nutritionnelles. Les états de carence réduisent la protéolyse.

Les produits finaux du métabolisme des AA sont presque totalement éliminés dans les urines sous forme d'urée (molécule atoxique), d'ammoniac NH_3 et, plus accessoirement, de créatinine et d'AA libres. L'oxydation aboutissant à la formation de NH_4 et de CO_2 est une forme de dégradation irréversible des AA (figure 48.3). L'uréogenèse permet d'éliminer les groupements NH_2 excédentaires et évite un excès d'ammoniac qui serait neurotoxique. L'uréogenèse hépatique est régulée par le flux des précurseurs. L'ammoniogenèse, qui se fait dans les cellules tubulaires rénales dont la glutamine est le principal pourvoyeur, est accélérée en cas d'acidose. L'ammoniac joue un rôle important dans l'homéostasie acide-base. Le squelette carboné des AA peut être à l'origine de glucose, d'acétyl-coenzyme A (A-CoA), de la synthèse de triglycérides et de corps cétoniques.

Bilan protéique

Synthèse et catabolisme sont en équilibre pour assurer le renouvellement des protéines corporelles à hauteur de 2 à 3 % par jour, ce qui représente plus de 300 g d'AA libérés de façon très variable selon les tissus. Le renouvellement se fait en fonction de l'importance quantitative de la protéine, de la rapidité du renouvellement propre de chaque protéine (proche de zéro pour les protéines du cristallin, trois fois plus importante pour les protéines transporteuses de cholestérol). Chaque jour, 20 % des protéines musculaires et 10 % des protéines hépatiques sont renouvelées. L'âge, la croissance, l'état nutritionnel et les états pathologiques influencent la vitesse du renouvellement. Le bilan protéique évalué par le bilan azoté est positif lors de la phase prandiale et, est négatif lors du jeûne physiologique avec un bilan finalement équilibré. Il est positif en phase de croissance chez l'enfant et se négative progressivement chez la personne âgée (diminution de l'absorption intestinale et ralentissement de la synthèse). Les agressions métaboliques (états septiques, choc, chirurgie, traumatisme, etc.) entraînent une forte diminution de la synthèse musculaire.

La disponibilité des AA d'origine alimentaire est un élément déterminant de l'équilibre protéique. L'utilisation des AA dépend aussi de l'adéquation des apports énergétiques : insuffisants, ils induisent une négativation du bilan même si l'apport en AA est théoriquement suffisant. Le contrôle hormonal du métabolisme protéique s'exerce à la fois sur la protéolyse et la protéosynthèse (tableau 48.2).

Contrairement aux lipides ou aux glucides, les AA excédentaires ne sont pas stockés mais dégradés.

Métabolisme protéique et pathologie

En dehors des conséquences d'un déficit d'apport protéique sévère et prolongé dont le tableau le plus caractéristique est celui du kwashiorkor et dont le plus habituel s'intègre à la dénutrition commune (encadré 48.1), il existe de nombreuses maladies héréditaires du métabolisme des AA

Tableau 48.2 **Contrôle hormonal du métabolisme protéique.**

	Protéosynthèse	Protéolyse	Autres
Insuline	+++		
Hormone de croissance	++		
Cortisol		++	
Glucagon		+	Utilisation des AA (néoglucogenèse)
Catécholamines	=	=	Oxydation des AA
Cytokines	++ (protéines de l'inflammation)	++ (agression)	

Encadré 48.1 **Marasme, kwashiorkor et cachexie**

Le marasme est la conséquence d'une carence d'apports protéino-énergétiques ou de malabsorption pure avec une perte de poids adaptative se faisant davantage aux dépens de la masse grasse que de la masse maigre. La concentration des protéines plasmatiques reflétant le statut nutritionnel est peu ou pas modifiée. L'anorexie mentale en est un exemple typique.

Le kwashiorkor est une dénutrition principalement protéique sans adaptation métabolique pertinente entraînant une fonte préférentielle de la masse maigre et un effondrement des taux des protéines nutritionnelles avec une épargne relative de la masse grasse. Il en résulte une asthénie majeure, la constitution d'un troisième secteur avec l'apparition d'œdèmes (ascite, œdèmes déclives) et un immuno-déficit avec une grande sensibilité aux infections. L'exemple typique est la carence protéique survenant chez l'enfant au moment du sevrage.

La cachexie comporte une perte de poids mixte à partir de la masse grasse et de la masse maigre associée à un hypercatabolisme en rapport avec une maladie chronique (insuffisances d'organes, syndrome d'immuno-déficience acquis, états inflammatoires chroniques, néoplasies). Elle est particulièrement fréquente et préoccupante chez les patients âgés hospitalisés et peut être assimilée à un kwashiorkor marasmique.

(amino-acidopathies). Les unes sont dues à une anomalie du transport membranaire, les autres concernent le métabolisme des AA par mutation du gène codant une enzyme.

- La **maladie de Hartnup** : cette amino-acidurie primaire est la conséquence d'un déficit du transporteur des AA neutres et aromatiques (L-tyrosine) dans l'intestin et le rein. Elle entraîne une augmentation de l'élimination urinaire des AA. Son incidence est de 1/24 000. Elle se manifeste précocement par une ataxie cérébelleuse et par des manifestations dermatologiques (érythème pellagroïde).
- La **cystinurie** : conséquence d'un déficit du transporteur cystéine-arginine-lysine dans les cellules tubulaires rénales, elle est à l'origine d'une augmentation de l'excrétion urinaire de cystéine avec formation de lithiases.

De nombreuses maladies métaboliques héréditaires sont la conséquence d'un déficit enzymatique dont les plus connues sont la phénylcétonurie, la leucinose, la tyrosinémie et l'homocystinurie (voir chapitre 57).

Bibliographie

Beaufrère B, Attaix D. Métabolisme protéique. In : Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X, editors. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 3e éd. Paris : Springer ; 2007. p. 63–80.

Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e éd. Paris : Tec & Doc Lavoisier ; 2001.

Millward DJ. The hormonal control of protein turnover. Clin Nutr 1990 ; 9 : 115–26.

Métabolisme des lipides

PLAN DU CHAPITRE

Les lipides ou « graisses » regroupent des molécules très diverses ayant en commun leur hydrophobie. Ils se trouvent dans les membranes cellulaires qui séparent les compartiments hydriques intra- et extracellulaires, ou à l'intérieur des adipocytes dans des vacuoles délimitées par des membranes où ils constituent l'essentiel des réserves énergétiques de l'organisme. Ils sont constitués d'acides gras à chaîne carbonée plus ou moins longue dont l'estérification des fonctions alcool permet de synthétiser des lipides de composition variée : le glycérol est à la base des glycérides, la sphingosine des sphingolipides, le cholestérol des stéroïdes, etc.

Classification des lipides

- Les **acides gras** (AG) sont composés de chaînes linéaires de 4 à 24 carbones (C) avec une fonction acide organique à une extrémité. Ils sont classés en AG à chaîne courte (< 8 C), moyenne (8 à 14 C) et longue, et en AG saturés ou insaturés selon le nombre de doubles liaisons entre les carbones (figure 49.1). Les AGMIS possèdent une double liaison (ex. : acide palmitoléique C16:1 ou oléique C18:1). Les AGPIS, dont la plupart sont synthétisés à partir d'AG dits essentiels apportés par l'alimentation, appartiennent soit à la famille de l'acide linoléique dont la première double liaison se situe à 6 carbones du radical méthyl-terminal (AG n-6 ou oméga 6), soit à la famille de l'acide α-linolénique (AG n-3 ou oméga 3). Les AG sont les unités de base de la synthèse lipidique et, notamment, des graisses de réserve. Les AG estérifient le glycérol pour former des mono-, di- ou triglycérides.
- Les **triglycérides** (TG) sont les molécules de réserve énergétique du tissu adipeux (TA). Leur synthèse se fait majoritairement dans le TA et un peu dans le foie (figure 49.2).
- Les **phospholipides** sont des lipides membranaires qui ont la particularité d'être amphiphiles. Ce sont soit des glycérophospholipides qui sont des diglycérides dont le 3e radical hydroxyle est estérifié par l'acide phosphorique, soit des sphingomyélines où le glycérol est remplacé par la sphingosine qui possède une chaîne grasse très longue (figure 49.3). Les phospholipides membranaires sont renouvelés en permanence, la composition en AG de la membrane assurant une fluidité essentielle aux échanges transmembranaires des protéines.
- Le **cholestérol** appartient à la famille des stérols. Il est présent sous une forme estérifiée dans la plupart des tissus et, notamment, dans le cerveau. C'est également un composant des membranes dont il assure la rigidité.

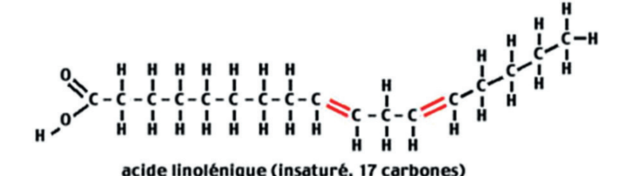


Figure 49.1 Formule des acides gras : chaîne carbonée terminée par un groupe méthyl à partir duquel se fait la numérotation des carbones, sans (en haut) ou avec double liaison (en bas).

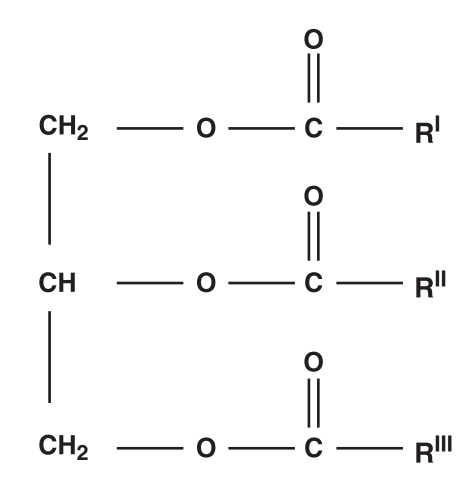


Figure 49.2 Représentation d'un triglycéride : un radical glycérol sur lequel sont branchés trois AG.

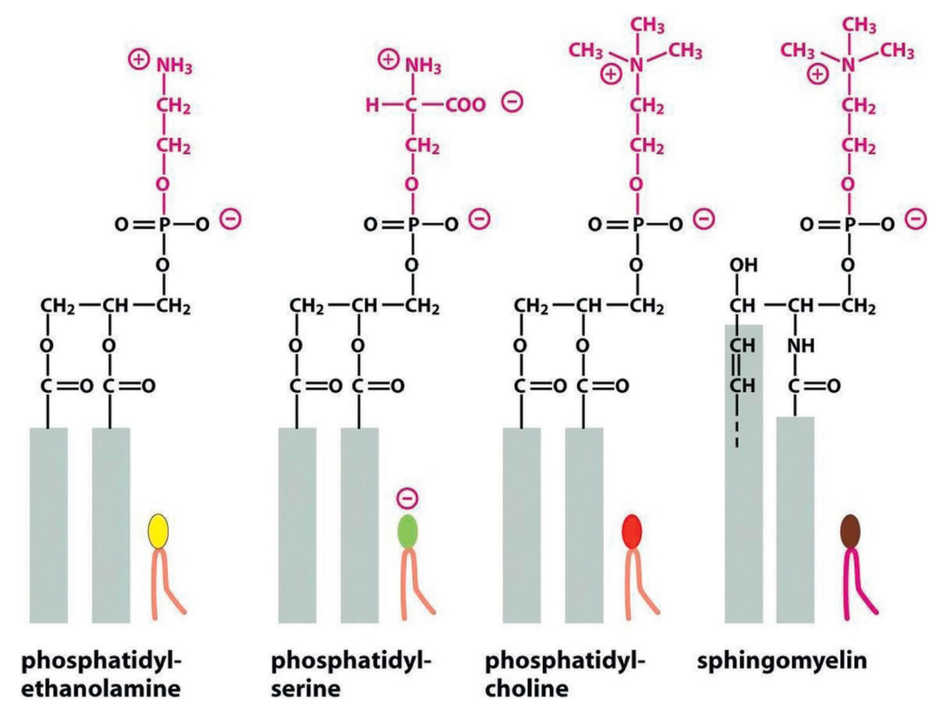


Figure 49.3 Structure des phospholipides.
Source : DR

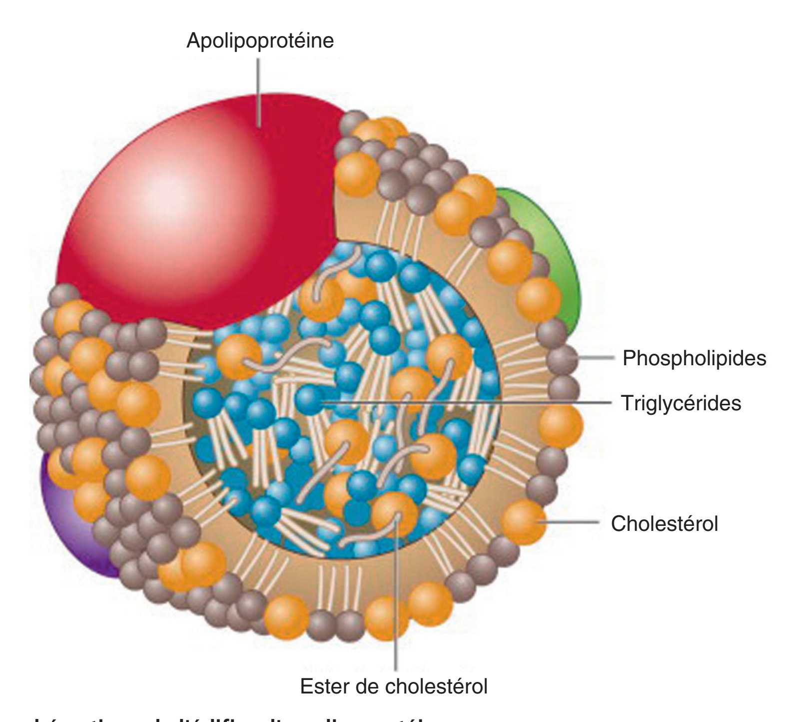


Figure 49.4 Représentation schématique de l'édifice d'une lipoprotéine.
Source : D'après Genest J, Libby P. Braunwald's Heart Disease, 9th ed, Elsevier, 2012.

C'est le précurseur des hormones stéroïdes et de diverses protéines. Il est d'origine alimentaire et endogène par une synthèse principalement hépatique.

- Les **lipoprotéines** (LP) forment un système macromoléculaire de transport dans le secteur vasculaire dont le centre est composé de lipides hydrophobes – triglycérides et cholestérol –, et la périphérie d'une couche de phospholipides amphipathiques et d'apoprotéines hydrophiles (figure 49.4). Elles assurent le transport des molécules lipidiques et leur exposition aux enzymes contenues dans l'endothélium vasculaire.

Fonction des lipides

Stockage énergétique

Les TG constituent l'essentiel des réserves énergétiques de l'organisme : plus de 10 kg chez un adulte, soit 100 000 kcal

localisées principalement dans le tissu adipeux (TA). L'hydrolyse des TG fournit des AG véhiculés par l'albumine qui sont utilisables pour la synthèse d'ATP par tous les tissus non strictement glucodépendants. La synthèse de l'ATP se fait dans les mitochondries par la voie de la phosphorylation oxydative par l'intermédiaire d'une bêta-oxydation. La mobilisation des AG à partir du TA est contrôlée par le glucagon et les catécholamines qui la stimulent, et par l'insuline qui l'inhibe.

Déterminants de l'architecture et des fonctions membranaires

La double couche de phospholipides et de protéines composant la membrane cellulaire est un des éléments variables qui modulent les propriétés des membranes. La néosynthèse des phospolipides est à la base de l'homéostasie cellulaire. La mise en jeu de phospholipases avec un mécanisme de désacétylation-réacétylation assure une composition fonctionnelle optimale des membranes. Les phospholipides dont la nature est remodelée en fonction des apports alimentaires en AG, notamment en fonction de la part des oméga 6 et des oméga 3, participent aux mouvements trans- et intramembranaires, contribuent à l'identité antigénique cellulaire et favorisent la formation de vésicules de transport. La fluidité membranaire est proportionnelle au degré d'insaturation, la rigidité est liée à la teneur en sphingomyéline alors que le cholestérol joue un rôle tampon et d'équilibre entre fluidité et rigidité.

Médiateurs

Les lipides ont un rôle de médiateur et agissent comme des molécules d'information à l'intérieur même de la cellule où ils naissent, et autour d'elle sur un mode paracrine et endocrine. Ils activent de nombreuses voies de signalisation cellulaire et modulent directement ou indirectement de nombreux gènes. Ainsi, les eicosanoïdes, dérivés de l'acide arachidonique sous l'effet d'une lipo-oxygénase et d'une cyclo-oxygénase, sont à l'origine de prostacyclines, de leucotriènes et de thromboxanes qui interviennent sur les voies de l'inflammation et de la thrombose. Les stérols sont à l'origine des hormones stéroïdes surrénaliennes, gonadiques et de la vitamine D. Ces médiateurs agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

Absorption des lipides

Les lipides alimentaires qui sont principalement des TG sont brassés dans le chyme avant de parvenir dans le duodénum où ils sont émulsifiés par les sels biliaires et hydrolysés par les enzymes pancréatiques. Le cholestérol estérifié alimentaire devenu libre sous l'action d'estérases est absorbé de façon active avec un seuil maximum de l'ordre de 800 mg/j ; son absorption entre en compétition avec celle des stérols d'origine végétale. Les produits de la digestion – monoglycérides, AG, cholestérol, phospholipides – sont absorbés par les entérocytes où ils sont synthétisés en TG et en phospholipides. Le cholestérol estérifié est en partie réexcrété dans la lumière intestinale.

Les chylomicrons produits par les entérocytes, dont le cœur est constitué par des TG et un peu d'esters de cholestérol, et dont la couche périphérique contient des phospholipides, du cholestérol libre et des apoprotéines (apoB-48), sont de grosses molécules drainées par les lymphatiques avant d'être déversés dans le sang veineux. Les chylomicrons sont hydrolysés par une lipoprotéine lipase (LPL), ce qui libère des AG utilisés comme substrat énergétique par les cellulaires musculaires et pour la synthèse des TG par les cellules adipeuses. Les lipPliporésidus de chylomicrons enrichis en cholestérol et en apoB48 sont captés par le foie où ils sont dégradés. Les AG y sont utilisés pour resynthétiser des lipoprotéines (LP) de type VLDL qui sont le véhicule des TG dans le sang. La dégradation des VLDL est identique à celle des chylomicrons et aboutit à la formation de LP enrichies en cholestérol, les LDL.

Métabolisme des lipides

Métabolisme des AG

La plupart des tissus sont capables de synthétiser des AGS à partir des sucres ou des acides aminés ainsi que des AGMIS à partir des AGS en raison de la présence de désaturases. En revanche, les AGPIS doivent être apportés de façon exogène d'où leur nom d'AG essentiels. La conversion des AGPIS alimentaires « chefs de file » que sont l'acide linoléique (famille des oméga 6) et l'acide linolénique (oméga 3) par une cascade enzymatique utilisant les mêmes enzymes qui sont en compétition de substrat – la lipoxygénase et la cyclo-oxygénase – produit des AG « fonctionnels » de façon inégale selon les tissus, d'où l'importance de l'apport alimentaire en EPA (acide éicosapentanoïque). Les AG et leurs dérivés, les corps cétoniques, jouent aussi un rôle considérable dans l'homéostasie énergétique en proposant une alternative au glucose en cas de pénurie glucidique de façon à épargner le capital protéique.

Oxydation des AG

L'oxydation mitochondriale de l'acétyl-CoA issu de la bêta-oxydation des AG dits « libres » fournit de l'ATP par leur intégration dans le cycle tricarboxylique de Krebs après une activation préalable sous forme d'acyl-CoA et intervention d'un système complexe de transport dans la mitochondrie.

Les peroxysomes assurent le catabolisme de certains AG à longue chaîne par un système d'oxydation distinct.

Dans le foie, l'acyl-CoA sert de surcroît à la synthèse des corps cétoniques (acéto-acétate et β-hydroxy-butyrate) qui se comportent comme des substrats énergétiques alternatifs au glucose pour les organes glucodépendants (cerveau). L'activation en acyl-CoA se fait dans la mitochondrie où l'acétyl-CoA pénètre par l'intermédiaire de la carnithyl-palmitoyl transférase et d'une translocase modulées par l'insuline. L'oxydation des AG s'accroît lorsque la lipogenèse et l'insulinémie diminuent. Elle fournit l'énergie nécessaire pour la néoglucogenèse et la cétogenèse.

Dans le muscle, il n'y a pas de cétogenèse. Les AG sont totalement oxydés grâce à l'AMP kinase qui stimule les voies de production énergétique. La leptine et l'adipokine ainsi que l'exercice musculaire activent l'AMPK et améliorent, indirectement, la sensibilité à l'insuline des tissus en diminuant l'accumulation intracellulaire des AG.

Lipogenèse

La lipogenèse à partir des AG est essentiellement hépatique et intra-adipocytaire. Elle a pour but de stocker en temps réel les excédents glucidiques. L'arrivée du glucose lors du repas déclenche la lipogenèse par l'expression de plusieurs gènes stimulés par l'insuline (et le glucose) aboutissant à la formation d'acétate activé en malonyl-CoA qui produit de l'acide palmitique. Le palmitoyl-CoA est utilisé pour la synthèse des lipides par un mécanisme d'interconversion par des procédés d'élongation, de désaturation ou de rétroconversion par des enzymes spécifiques.

L'acide pyruvique issu de la glycolyse est transformé dans les mitochondries en acétyl-CoA puis retourne dans le cytoplasme où il est carboxylé en malonyl-CoA puis polymérisé en acyl-CoA. Ce composé est soit orienté vers la lipogenèse lorsque le capital d'ATP est suffisant, soit réintroduit dans les mitochondries pour poursuivre les étapes d'oxydation du cycle de Krebs et fournir de l'ATP, lorsque le capital d'ATP est insuffisant (figure 49.5). La lipogenèse hépatique est maximale lorsque le régime est riche en glucides et aboutit à la constitution d'un « foie gras ». Le glucagon inhibe la lipogenèse en modifiant l'état de phosphorylation des enzymes spécifiques en élevant le taux d'AMPc. Il en est ainsi en cas de jeûne. Le rapport insuline/glucagon est le paramètre essentiel de la régulation à court terme et à long terme de la lipogenèse.

La lipogenèse dans le tissu adipeux est comparable, à la différence près qu'elle est moins sensible au glucagon et plus sensible aux catécholamines.

Lipolyse

La libération des AG par hydrolyse des TG de réserve sous l'effet d'une lipase hormono-sensible survient en cas de diminution des apports énergétiques (jeûne court ou long) ou d'augmentation des besoins (activité physique prolongée). La mobilisation des AG permet leur mise à disposition à des fins énergétiques pour les tissus à potentiel oxydatif comme le muscle (figure 49.6). Elle est stimulée par le glucagon et les catécholamines et inhibée par l'insuline qui est une véritable hormone antilipolytique.

Métabolisme du cholestérol

Précurseur des hormones stéroïdes et constituant des membranes, le cholestérol véhiculé par les LP est peu stocké. Son *pool* représente néanmoins une centaine de grammes répartis entre les membranes et les vacuoles lipidiques sous forme d'esters de cholestérol. L'accumulation de cholestérol dans la paroi artérielle est à l'origine de l'athérosclérose. L'estérification est due à l'activité de l'acétyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) qui a pour substrat le cholestérol des membranes des organelles intracytoplasmiques.

La synthèse du cholestérol est surtout effectuée dans les hépatocytes et les entérocytes mais est possible dans toutes les cellules. L'acétyl-CoA et accessoirement les corps cétoniques sont transformés en cholestérol après une cascade

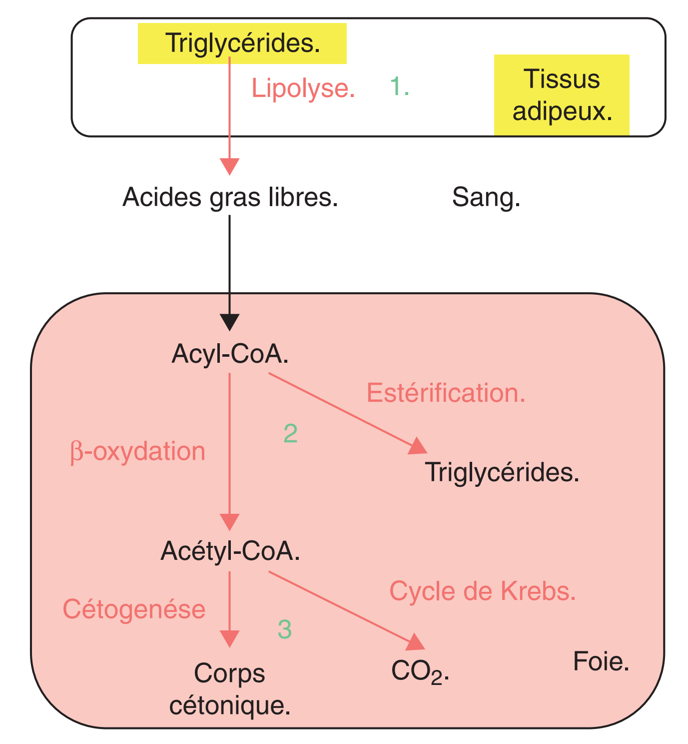


Figure 49.6 La voie de la lipopyse.

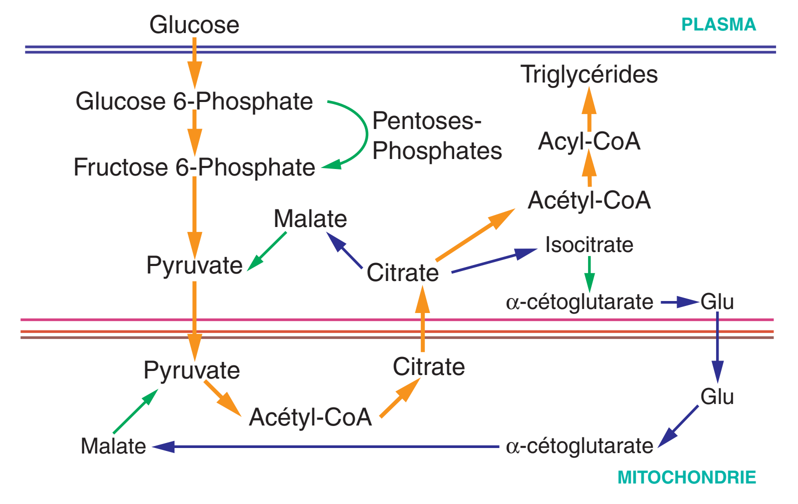


Figure 49.5 Les étapes de la lipogenèse.

de réactions enzymatiques. L'HMG-CoA synthétase dont l'expression est sous le contrôle de la teneur intracellulaire en cholestérol joue un rôle régulateur important visant à assurer l'homéostasie du cholestérol intracellulaire. Celui-ci provient d'une part du captage du cholestérol plasmatique contenu dans les LP LDL qui se fixent sur un récepteur membranaire spécifique, d'autre part de la synthèse endogène. Seules les cellules hépatiques sont capables d'assurer le catabolisme du cholestérol, d'où la nécessité d'un système de retour du cholestérol vers le foie par l'intermédiaire des LP HDL. Le cholestérol est ensuite éliminé dans la lumière intestinale après solubilisation ou sous la forme de sels biliaires au terme d'une transformation comportant 15 étapes successives.

Métabolisme des lipoprotéines

L'absorption et le transport des lipides vers les lieux de stockage et de transformation sont assurés par un système complexe de transporteurs interconnectés, les LP, dont le métabolisme comporte trois voies principales :

- la **voie exogène** : permet le transfert des lipides alimentaires vers le foie par l'intermédiaire des chylomicrons qui contiennent l'apoprotéine 48 et l'apoC-II, cofacteur de la liporotéine lipase (LPL) qui hydrolyse les chylomicrons dans le compartiment vasculaire et libère des AG libres. Les anomalies de la LPL se traduisent par une accumulation de chylomicrons riches en TG ;
- la **voie endogène** : elle répartit les TG et le cholestérol du foie vers l'ensemble des tissus par l'intermédiaire des VLDL et des LDL. L'apoB-100 qui en est la charpente, est reconnue par les récepteurs membranaires qui permettent l'internalisation du cholestérol dans les cellules par un mécanisme d'endocytose. Les apoC et E, abondantes, sont échangeables. La lipase hépatique ou triglycéride lipase hépatique hydrolyse les glycérides des VLDL et IDL qu'elle transforme en LDL plus concentrées en cholestérol, achève l'hydrolyse des lipoprotéines légères et prépare le captage des LDL par leur récepteur ;
- la **voie de retour** ou **voie inverse** : elle permet au cholestérol en excès dans les tissus de revenir vers le foie qui l'excrète, par l'intermédiaire des LP HDL. L'efflux de cholestérol des cellules dépend d'une interaction entre l'ApoA-I du HDL et les récepteurs membranaires et, surtout, de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT). Cette enzyme plasmatique hydrolyse les lécithines des LP et produit des esters de cholestérol. Elle catalyse l'estérification du cholestérol, ce qui le rend apolaire et lui permet de s'accumuler à l'intérieur des particules HDL naissantes qui deviennent sphériques. Elle agit sur les LP HDL qui ont capté le cholestérol des membranes périphériques. Le HDL enrichi en ester de cholestérol à l'issue de l'action de la LCAT conduit le cholestérol vers le foie (figure 49.7).

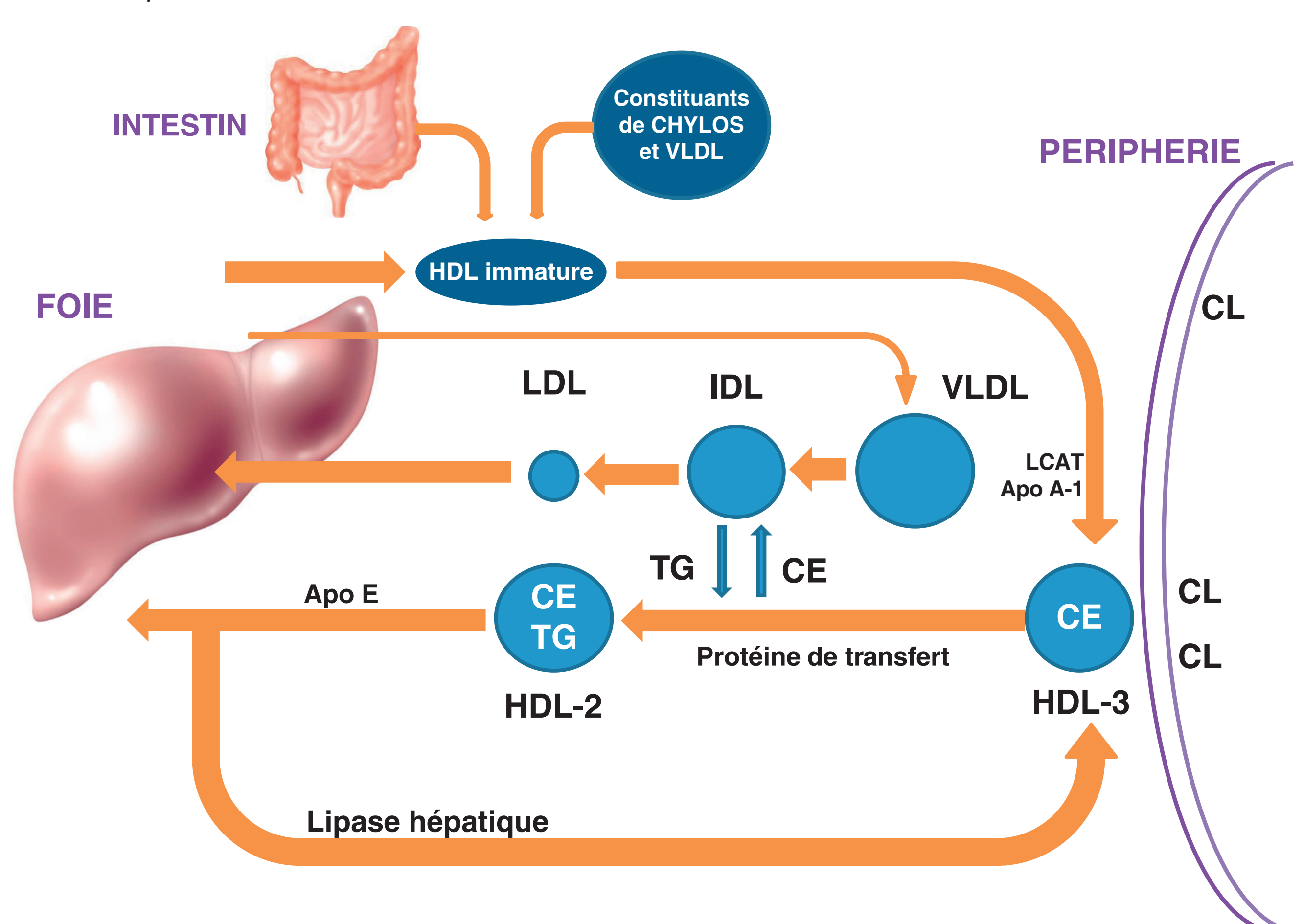


Figure 49.7 Le métabolisme des lipoprotéines. CL : Cholestérol libre, CE : Cholestérol estérifié, TG : Triglycérides.

La synthèse des LP se fait dans le réticulum endoplasmique. Elle consiste à assembler des apoprotéines de nature et de fonction variées qui déterminent la structure des LP avec des TG, des phospholipides et du cholestérol. L'apoB, protéine de grande taille, est la véritable charpente des chylomicrons et des VLDL.

Le catabolisme des LP est dominé par une hydrolyse catalysée par la LPL activée par l'apoC-II qui libère des AG et des monoglycérides. L'appauvrissement des LP en TG génère des LP denses et plus riches en cholestérol. Les LP peuvent être captées par des récepteurs membranaires plus ou moins spécifiques : le récepteur des LDL assure l'endocytose des résidus de chylomicrons et de VLDL par une interaction spécifique avec l'apoB-100. Un autre type de récepteur porté par les macrophages est capable de capter les LDL oxydées ou modifiées (glycation, acétylation) qui sont accumulées dans le cytoplasme de ces macrophages qui se transforment en cellules spumeuses à l'origine de la lésion initiale d'athérosclérose.

Bibliographie

Bruckert E. Rôle des LDL dans les maladies cardio-vasculaires. Nouvelles données et nouvelles recommandations. Presse Med 2005 ; 34 : 249–55.

Carmena R, Duriel P, Fruchart JC. Atherogenic lipoproteins particles in atherosclerosis. Circul 2004 ; 109 : 1112–7.

Hellerstein MK, Schwaerz JM, Neese RA. Regulation of hepatic de novo lipogenesis in humans. Ann Rev Nutr 1996 ; 16 : 523–57.

Karleskind A, Wolff JP. Manuel des corps gras. Paris : Tec Doc Lavoisier ; 1992.

Chapitre 50

Alcool : métabolisme et consommation

PLAN DU CHAPITRE

Issu de la fermentation des glucides, l'alcool est un nutriment énergétique singulier contenu dans diverses boissons d'usage courant. Consommé en excès sur un mode aigu, il entraîne une altération du jugement et de la conscience. Sur un mode chronique, il peut induire un état de dépendance et avoir des répercussions somatiques et neuropsychiatriques graves. Sa toxicité est liée davantage à l'un de ses métabolites, l'acétaldéhyde, qu'à l'alcool lui-même.

La consommation d'alcool est une pratique intégrée dans la culture des sociétés occidentales. Sa persistance tient à sa signification sociale.

Consommation d'alcool : état des lieux

Actuellement 85 % des Français déclarent avoir consommé au moins une fois de l'alcool dans l'année qui précède; 25 % des hommes et 9 % des femmes en boivent tous les jours (Baromètre santé, Inpes, 2010). En France, la consommation est de 12,6 litres d'alcool par habitant de plus de 15 ans. Elle est en baisse constante depuis près de 50 ans bien que la consommation des spiritueux soit stable. Elle est pratiquée par environs trois quarts des adultes sans conséquences en termes de santé pour la plupart d'entre eux. En revanche, les buveurs excessifs vont avoir des conséquences somatiques ou psychiques de nature et d'intensité très variables. Paradoxalement, une consommation régulière et modérée (au moins 3 fois par semaine et sans dépasser 20 g/j pour les femmes et 30 g/j pour les hommes) pourrait être bénéfique sur le plan cardiovasculaire, osseux et métabolique. Un tel mode de consommation ne concerne qu'un adulte sur quatre.

Aspect nutritionnel

L'alcool est un nutriment énergétique apportant en théorie 7,1 kcal/g, dont l'impact sur l'économie énergétique d'un individu dépend du métabolisme qui dépend lui-même de la consommation. Modérée et intermittente, elle met en jeu de façon prépondérante le catabolisme par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (AADH), enzymes ayant pour coenzyme le NAD^+, qui produit du NADH et aboutit secondairement, par l'intermédiaire de la chaîne respiratoire, à la synthèse d'ATP. En revanche, une consommation importante met en jeu d'autres voies métaboliques n'entraînant pas de biosynthèse d'ATP. Dans ces conditions, l'alcool apporte des calories qualifiées de «vides», sans impact énergétique.

L'**absorption digestive** s'effectue par un mécanisme de diffusion. Elle est rapide et totale. L'alcool passe dans la veine porte, par le foie, puis dans la circulation générale et diffuse dans l'ensemble des tissus (encadré 50.1). L'élimination de l'alcool absorbé est principalement de type catabolique, sans possibilité de stockage. L'élimination par les urines, la sueur et l'air expiré est faible (< 10 %) mais permet néanmoins la détection d'une consommation alcoolique récente (éthylomètre).

Métabolisme de l'alcool

Métabolisme oxydatif : production d'acétaldéhyde (AAD)

L'oxydation de l'alcool, voie catabolique largement prépondérante, se fait principalement dans le foie. Elle est aussi possible dans d'autres organes comme l'estomac, le pancréas, et le cerveau.

Elle se fait en trois étapes (figure 50.1) :

- transformation de l'alcool en acétaldéhyde (AAD);
- transformation de l'AAD en acétate;
- incorporation de l'acétate dans le cycle de Krebs.

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Les trois voies métaboliques indépendantes qui concourent à l'oxydation de l'alcool sont situées dans trois secteurs cellulaires différents : l'alcool déshydrogénase (ADH) située dans le cytosol, le MEOS (*microsomal ethanol oxidazing system*) situé dans le réticulum endoplasmique et la catalase dans les peroxysomes. Ces trois systèmes conduisent à la production d'AAD qui est le métabolite toxique de l'alcool.

L'**alcool déshydrogénase** est l'enzyme clé du métabolisme hépatique de l'alcool *in vivo*. Il existe un polymorphisme génétique qui modifie le K_m pour le substrat alcool et explique la sensibilité variable des sujets et des ethnies vis-à-vis de l'alcool et de ses répercussions somatiques. Son coenzyme, le NAD^+, intervient dans la plupart des oxydations cellulaires. La production de NAD^+ étant limitée et le métabolisme de l'alcool prioritaire, l'oxydation des lipides sera limitée et retardée, ce qui accroît leur stockage et le poids corporel.

Encadré 50.1 **Alcoolémie**

L'alcoolémie dépend de la quantité d'alcool absorbée, de la vitesse de consommation, de la présence d'aliments dans l'estomac et de la vidange gastrique, de l'espace de diffusion (70 % du poids corporel chez l'homme et 60 % chez la femme), et de l'efficience du métabolisme. Elle se calcule par la formule :

$$\text{Alcoolémie} = \frac{\text{volume ingéré (mL)} \times \text{degré alcoolique} \times 0{,}8\ \text{(densité)}}{\text{K}\,(0{,}60\ \text{F et } 0{,}7\ \text{H}) \times \text{kg}}$$

L'alcoolémie peut être estimée dans l'air expiré selon la correspondance : un gramme d'alcoolémie (22 mmoles/L) équivaut à 0,5 mg d'alcool par litre d'air expiré mesuré par un éthylomètre.
Le pic maximal d'alcoolémie et son délai de survenue dépendent des paramètres précédents. L'espace de diffusion se superpose en pratique avec le compartiment hydrique. Le taux d'élimination de l'alcool est de l'ordre de 0,15 g/L/h avec des variations individuelles notables. Un homme de 70 kg peut éliminer plus de 100 g d'alcool en 24 heures.
La **teneur en alcool d'une boisson alcoolisée** est exprimée par le degré alcoolique (DA) qui correspond au volume d'alcool (Va) par litre. Sa conversion quantitative tient compte de la densité (0,8). Ainsi, 1 litre de vin à 12° apporte 96 g d'alcool, 1 litre de vin à 13° apporte 104 g d'alcool soit 728 calories (tableaux 50.1 et 50.2).
Les verres à vin, à bière, à liqueur apportent approximativement la même quantité d'alcool pur de l'ordre de 10 g puisqu'ils sont adaptés à la boisson qu'ils contiennent.

Tableau 50.1 **Degré alcoolique des principales boissons.**

Boisson	Degré alcoolique
Vin	10 à 16°
Liqueur	18 à 20°
Alcools « forts », whisky, digestifs	40° et plus
Bière – « ménage » – « luxe » – « forte » – « sans alcool »	 3° 5-6° 8° ou plus < 1,2°

Tableau 50.2 **Apport énergétique du vin et de la bière par litre.**

Boisson	Alcool (g)	Glucides (g)	Énergie (kcal)
Vin rouge – 12° – 10°	 80 96	 0 0	 560 672
Vin blanc 12°	96	7 (sucre résiduel)	700
Bière – 5° – sans alcool	 40 < 10	 40 56	 560 294

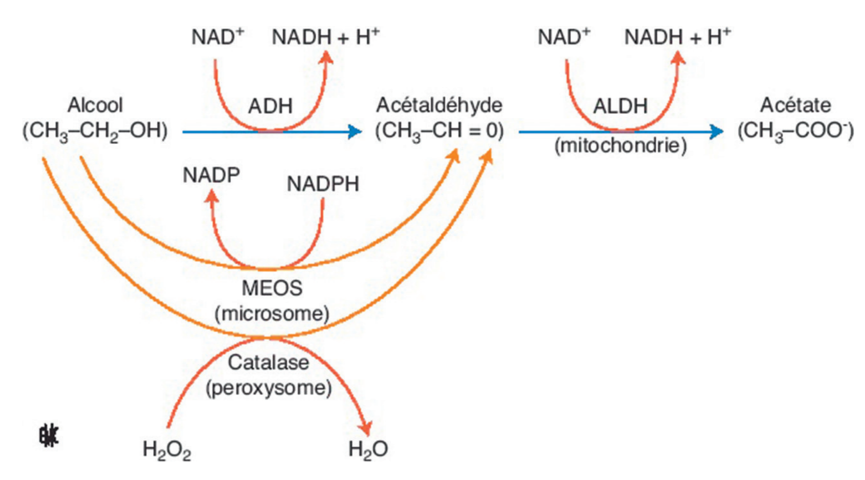


Figure 50.1 Métabolisme de l'alcool. ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : acétaldéhyde déshydrogénase ; MEOS : *microsomal ethanol oxidizing system. Source : N. Dali-Youcef, Schlienger JL, EMC, Elsevier.*

Transformation de l'acétaldéhyde (AAD)

L'acétaldéhyde est un métabolite hautement toxique, notamment pour le foie. Il est carcinogène et pourrait être responsable des effets neuropsychiatriques attribués à l'alcool.

L'acétaldéhyde déshydrogénase (AADH) ayant pour coenzyme le NAD^+ transforme l'AAD en acétate. Il existe plusieurs isoenzymes déterminées génétiquement se distinguant par leur affinité pour l'AAD. Les personnes homozygotes AADH2*2/2 (40 % des Asiatiques *versus* 5 % des Européens) ont une activité AADH2 nulle, ce qui se traduit par un effondrement de la clairance de l'AAD. La transformation en acétate est rapide et l'AAD ne s'accumule pas chez les sujets ayant un équipement enzymatique suffisant. Dans le cas contraire, l'accumulation d'AAD détermine un tableau clinique sévère comportant un érythème du visage, des céphalées, une tachycardie, des nausées, des vomissements et des vertiges. Ce tableau d'intolérance correspond à l'effet antabuse provoqué par le disulfirame, inhibiteur de la transformation de l'AAD en acétate, qui a été utilisé dans le maintien du sevrage alcoolique.

Catabolisme de l'acétate

L'acétate peut être transformé en acétyl-CoA et intégré dans le cycle tricarboxylique de Krebs pour produire de l'ATP puis dégradé en CO_2 et H_2O. Cette réaction intrahépatique ne concerne que 25 % de l'acétate produit. La proportion diminue avec l'importance de l'alcoolisation.

Métabolisme extrahépatique

La voie métabolique extrahépatique, la plus importante, tient à la présence d'isoenzymes d'ADH dans la muqueuse gastrique. Leur action assure dès le premier passage un métabolisme qui est réduit ou disparaît en cas de gastrectomie ou en cas de vidange gastrique rapide. Cette enzyme est quasi absente chez les Asiatiques et plus faible chez la femme que chez l'homme.

Métabolisme non oxydatif

La condensation de l'alcool avec les acides gras libres grâce à une réaction catalysée par une synthétase est une voie mineure qui produit des éthyl-esters d'acides gras dans les tissus dépourvus d'ADH comme le myocarde, le pancréas et le tissu adipeux, en cas d'intoxication alcoolique aiguë. Ces composés toxiques pourraient contribuer à la pathogénie de la myocardiopathie alcoolique.

Impact sur d'autres métabolismes

La métabolisation de l'alcool a des conséquences métaboliques diverses (figure 50.2). Ainsi, la réoxydation du NADH cytosolique en NAD^+, nécessaire à l'intervention de l'ADH et de l'AADH1, s'effectue pour une part grâce à la réduction du pyruvate en lactate par une modification du système redox. L'hyperproduction de lactate, produit terminal, est responsable d'une hyperlactacidémie qui entraîne une acidose et réduit l'excrétion urinaire de l'acide urique, d'où l'apparition d'une hyperuricémie. Celle-ci est encore majorée par la capacité de l'alcool d'induire la synthèse des bases puriques à l'origine de l'acide urique.

L'acidocétose alcoolique survient exceptionnellement en cas d'alcoolisation massive dans un contexte d'éthylisme chronique, après un jeûne ou des vomissements avec épuisement des réserves en glycogène. Les triglycérides du tissu adipeux sont hydrolysés en acides gras libres (AGL) dont l'oxydation est diminuée en présence d'excès de NADH, qui agit comme inhibiteur du cycle de Krebs. Il en résulte une cétogenèse à partir de l'acéto-acétate provenant de l'alcool et des AGL, puis une acidose.

L'alcool induit une inhibition de l'oxydation lipidique par compétition entre alcool et acides gras responsable d'une hypertriglycéridémie.

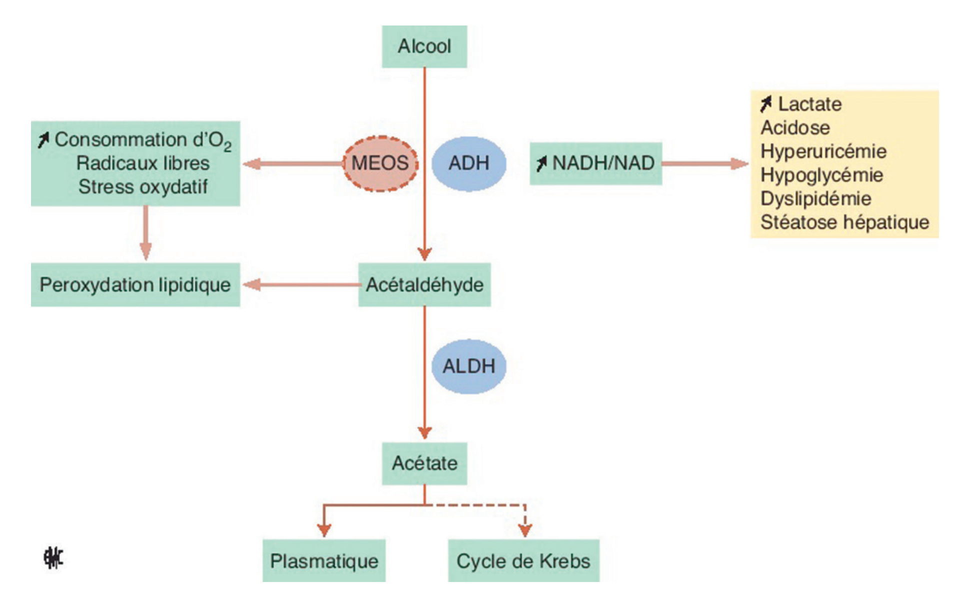


Figure 50.2 **Effet du métabolisme de l'alcool sur les autres métabolismes.**
Source : D'après Dali-Youcef N, Schlienger JL, EMC, Elsevier.

L'alcool est à l'origine de carences en micronutriments. Ainsi il modifie le métabolisme de la thiamine avec un déficit de la phosphorylation hépatique alors que les besoins vitaminiques sont augmentés puisque la thiamine est le cofacteur de l'ADH.

L'intoxication alcoolique peut être responsable d'une hypoglycémie sévère par une inhibition de la néoglucogenèse secondaire à l'élévation du rapport NADH/NAD^+.

Métabolisme de l'alcool en cas d'alcoolisation chronique

La plus grande tolérance à l'alcool des consommateurs chroniques est due à une adaptation du système nerveux central et à une augmentation de la clairance plasmatique de l'alcool. L'essentiel de l'amélioration de la tolérance est lié à une augmentation de l'activité du système MEOS et non à une activité plus grande de l'ADH.

Mésusage de l'alcool : conséquences cliniques

Consommations excessives

On dénombre plus de 3 millions de personnes, très majoritairement des hommes, consommant des quantités d'alcool potentiellement nuisibles à leur santé. Près de 10 % des hommes et 2 % des femmes ont déclaré au moins trois épisodes d'ivresse dans l'année. L'expérimentation et l'ivresse occasionnelle sont à la hausse depuis 2003, alors que l'ivresse régulière est à la baisse.

On distingue :

- les **consommateurs à risques** : leur consommation est supérieure aux recommandations proposées par l'OMS : 30 grammes d'alcool/j pour les hommes et 20 g/j pour les femmes. Cette consommation excessive se fait sans dommages associés et sans signes de dépendance ;
- les **consommateurs à problème** qui ont des dommages associés (hépatiques, neurologiques, psychiques, etc.) sans signe de dépendance.
  Ces deux catégories de **buveurs excessifs** pourront présenter, par la suite, des signes de dépendance ;
- les **consommateurs dépendants ou alcooliques**, dont les complications sont plus précises et plus fréquentes. La dépendance se manifeste sous la forme de signes physiques (lors du sevrage) et psychiques. Pour être déclaré dépendant, un patient doit présenter au moins trois des symptômes suivants pendant une année (Critères de l'*Association Américaine de Psychiatrie* [DSM-IV] et de la *Classification internationale des maladies* [CIM-10]) : perte de contrôle de la consommation d'alcool : envies irrésistibles de boire, impossibilité de contrôler la consommation d'alcool, augmentation du temps passé à consommer au détriment des priorités personnelles, persistance de la consommation malgré la connaissance de conséquences délétères, symptômes de sevrage à l'arrêt de l'alcool, tolérance ;
- la **dépendance** traduit l'addiction à l'alcool. L'OMS reconnaît l'alcoolisme comme une maladie définie comme un trouble mental et un trouble du comportement chez un patient qui a perdu la liberté de boire.

Cette distinction entre usage nocif et dépendance a des implications thérapeutiques puisque la dépendance impose une abstinence absolue. Mais les consommateurs à problèmes peuvent devenir des consommateurs dépendants.

Physiopathologie

La consommation excessive d'alcool relève de causes personnelles, génétiques et environnementales. L'histoire familiale, l'enfance, l'adolescence, l'environnement social et le type de relations jouent un rôle important dans les habitudes de boire. Les causes environnementales tiennent à la disponibilité des boissons alcooliques et l'attitude sociale face aux abus d'alcool et aux pressions exercées par les pairs. L'aspect génétique estimé à 30 %, est illustré par le fait qu'avoir un père ou une mère alcoolique multiplie le risque par 4 d'être alcoolique.

Dépistage

Son but est de repérer les buveurs excessifs et dépendants le plus tôt possible afin d'empêcher l'installation des complications en modifiant les modalités de consommation. Le médecin traitant joue un rôle pivot pour le repérage précoce des buveurs excessifs et dépendants lors d'une consultation banale mais l'exercice est difficile en l'absence de demande de soins. Il comporte trois phases :

- l'**interrogatoire** : l'entretien vise à quantifier la consommation alcoolique dont l'estimation est entachée d'un biais de sous-estimation. Divers questionnaires permettent d'infirmer ou de confirmer un doute diagnostique. Le questionnaire standardisé tel que l'AUDIT en dix questions (sensible et spécifique) développé par l'OMS a l'avantage de pouvoir faire la différence entre les consommateurs excessifs et les alcoolo-dépendants et peut être rempli par le patient seul ou avec l'aide d'un soignant (tableau 50.3). Il est plus sensible que le questionnaire DETA/CAGE qui est plus évocateur d'alcoolo-dépendance (tableau 50.4). L'interrogatoire recueille les signes évocateurs : modification du caractère, irritabilité et agressivité, troubles du sommeil, difficultés relationnelles, fréquence des accidents et des chutes, pituites, épigastralgies, anorexie élective, diarrhée motrice, crampes musculaires…
- l'**examen** est souvent évocateur : altération de l'état général associée aux troubles fonctionnels décrits, varicosités faciales, injection conjonctivale, hypersudation, trémulation des extrémités et de la langue, tachycardie, hypertension artérielle systolique, hépatomégalie, parotidomégalie, polynévrite…
- les **marqueurs biologiques** : augmentation du volume globulaire moyen (VGM) et de l'activité gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) et avec une moindre fréquence et une valeur prédictive plus faible l'augmentation des transaminases et des IgA, l'hypertriglycéridémie, l'hyperuricémie. Ces marqueurs sont utilisables pour conforter la suspicion clinique et pour suivre le sevrage. Environ 85 % des buveurs excessifs sont marqués par les GGT et le VGM. En cas de doute, il est possible de doser la transferrine désyalilée (CDT) qui est plus spécifique.

Tableau 50.3 **Questionnaire AUDIT*.**

Interprétation : l'AUDIT est interprété en fonction de la somme des points des 10 questions. Chaque réponse est cotée de 0 à 4. Score ≥ 5 : consommation à risque Score ≥ 8 : usage nocif (7 chez la femme) Score ≥ 12 : alcoolo-dépendance probable (11 chez la femme)	
1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?	
Jamais	0
Une fois par mois ou moins	1
2 à 4 fois par mois	2
2 à 3 fois par semaine	3
Au moins 4 fois par semaine	4
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	
1 ou 2	0
3 ou 4	1
5 ou 6	2
7 ou 8	3
10 ou plus	4
3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	
Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4
9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?	
Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	
Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

* AUDIT : *Alcohol Use Disorders Identification Test.*

Tableau 50.4 **Le questionnaire DETA*.**

Deux réponses positives au moins sont en faveur d'une consommation excessive.
Avez-vous déjà ressenti le besoin de **diminuer** votre consommation de boissons alcooliques ?
votre **entourage** vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?
Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez **trop** ?
Avez-vous déjà eu besoin d'**alcool** dès le matin pour vous sentir en forme ?
* Acronyme de « diminuer », « entourage », « trop », « alcool », adaptation du questionnaire anglo-saxon CAGE.

Répercussions d'une consommation excessive d'alcool sur la santé

L'excès de consommation d'alcool est la troisième cause de mort évitable en France, derrière le tabac. Les excès sont responsables de morts brutales, traumatiques, et par maladie. L'alcool est l'une des grandes substances cancérogènes.

Complications aiguës

Ivresse

Témoins de la neurotoxicité de l'alcool, les manifestations de l'ivresse surviennent pour des alcoolémies variables (> 1 g/L) et sont précédées par une euphorie, une difficulté à apprécier les risques et une diminution du temps de réaction. Elles évoluent en trois phases successives : excitation psychomotrice, incoordination et troubles de l'équilibre, coma éthylique en cas de consommation massive.

Syndrome de sevrage

Secondaire à l'arrêt brutal d'une alcoolisation chronique importante, le syndrome de sevrage a trois niveaux d'expression :

- la forme mineure disparaît après l'ingestion d'alcool, ce qui contribue à la dépendance physique : trémulation, hypersudation, épigastralgies, asthénie, insomnie ;
- délire alcoolique aigu : des accès confuso-oniriques se rajoutent aux signes précédents ;
- *delirium tremens* : des signes généraux (fièvre, déshydratation, tachycardie) se surajoutent au délire, à la désorientation temporo-spatiale et à l'agitation et forment un tableau préoccupant sur lequel se greffent des crises convulsives et divers troubles neurologiques.

Traumatismes

L'alcoolisation est accidentogène. Elle prédispose à la survenue d'accidents et de chutes sur la voie publique, en milieu professionnel ou à domicile.

Complications chroniques

L'alcoolisation chronique est responsable de :

- troubles mentaux et comportementaux avec des difficultés cognitives pour l'apprentissage ou la mémorisation et des répercussions sociales importantes. L'alcool a tendance à majorer les troubles de la personnalité et est responsable de comportements à risques, voire de passage à l'acte suicidaire ;
- troubles gastro-intestinaux (œsophagite, gastrite, pancréatite aiguë et chronique) ;
- pathologie hépatique : stéatose réversible, cirrhose qui fait le lit de l'hépatocarcinome, hépatite alcoolique aiguë ;
- syndrome d'alcoolisation fœtale (effet toxique direct redoutable pour le fœtus). La consommation de toute boisson alcoolisée est à proscrire durant la grossesse ;
- complications cardiovasculaires : HTA fréquente et méconnue, cardiomyopathie dilatée, troubles du rythme ;
- divers troubles métaboliques et osseux.

La consommation excessive chronique favorise l'intolérance au glucose, élève le taux des triglycérides, expose à une surcharge en fer et a des effets variables sur le poids. La relation alcool poids peut être négative (15 % des cas) ou positive (la moitié des cas) selon les modalités de consommation, la nature des boissons et les comorbidités. L'appétit est inhibé par une très grande consommation.

Prise en charge thérapeutique

Les objectifs, à nuancer selon les situations, sont la reconnaissance du problème d'alcool, un traitement précoce, la prévention des complications par la réduction de la consommation ou l'obtention d'un sevrage en cas de dépendance. En effet, contrairement aux buveurs excessifs, les buveurs dépendants doivent choisir une abstinence définitive, car seule une faible proportion d'entre eux peut retrouver une consommation contrôlée.

Le maintien à long terme du sevrage est difficile. L'amélioration ressentie du fait du sevrage, souvent déclenché par une situation de crise (familiale, professionnelle, maladie intercurrente ou complication), peut être à l'origine d'une reprise progressive de la consommation et traduit bien combien l'alcoolisme est une maladie chronique, assortie de rechutes fréquentes.

Les modalités de prise en charge sont variées.

Autotraitement

Un quart des personnes ayant un problème d'alcool se soignent sans l'aide d'un professionnel ou d'un mouvement d'entraide (type Alcooliques anonymes). Ces autoguérisons sont fréquemment déclenchées par un événement de vie fort et sont habituellement durables.

Intervention d'un professionnel

La reconnaissance de la problématique et la mise en route de solutions sont facilitées par une intervention brève motivationnelle et par l'entretien motivationnel. Ce sont des approches relationnelles visant à faire prendre conscience et à augmenter la motivation des personnes pour s'engager dans un traitement, dans le respect de l'autonomie, et en mettant à jour les ambiguïtés responsables de la résistance au traitement. Ces interventions sont du domaine de la médecine générale. Elles peuvent également être réalisées dans des centres de soins et d'accompagnement et de pré-

vention en addictologie (CSAPA) dont la vocation est de recueillir les personnes ayant une relation néfaste à l'égard des drogues. Elle est particulièrement adaptée aux situations de polytoxicomanie.

Abstinence

L'obtention d'une abstinence commence par un sevrage suivi par la prévention des rechutes et par l'aide des patients face à leur nouvelle vie sans alcool. Ces étapes peuvent être réalisées en ambulatoire ou en hospitalisation.

Sevrage

Les benzodiazépines sont les médicaments de choix pour passer le cap du sevrage en association avec l'administration de vitamine B1 et une bonne hydratation.

Prévention de la rechute

Il convient d'aider les patients à acquérir de nouveaux comportements en changeant leurs pensées automatiques ou celles qui facilitent la prise d'alcool, en maintenant un niveau élevé de motivation et en proposant des stratégies alternatives à l'alcoolisation, en ayant recours à des techniques cognitivo-comportementales. La dimension addictive ne doit pas être négligée, et justifie une psychothérapie et la participation à des associations d'anciens buveurs.

Les outils pharmacologiques peuvent être utiles chez certains pour atténuer l'envie irrésistible de boire : acamprosate et naltrexone, ont un effet réel mais modeste. Le baclofène, décontracturant musculaire agoniste du système GABA, a des propriétés anti-*craving* démontrées chez le rat, intéressantes chez l'homme à une dose > 30 mg mais n'a pas d'AMM dans cette indication. Le disulfirame, utilisé sous forme de cure de « dégoût » par l'effet antabuse qu'il induit ou en préventif, est une autre approche dont le succès dépend de l'observance.

Un sevrage durable ne va pas sans une modification de la vie quotidienne et des relations. Ceci nécessite un accompagnement prolongé par le médecin généraliste et, éventuellement, une psychothérapie poursuivie au long cours.

Bibliographie

Dali-Youcef N, Schlienger JL. Métabolisme de l'alcool. EMC Endocrinologie Nutrition ; 2012, 10-384-A-10.

Gache P. Repérage et diagnostic des malades de l'alcool. Rev Prat 1999 ; 49 : 375–8.

Inserm. Alcool : effets sur la santé. Collection Expertise collective. Paris : Inserm ; 2001.

Reinert DF, Allen JP. The alcohol use disorders identification test : an update of research findings. Alcohol Clin Exp Res 2007 ; 31 : 185–99.

Rueff B. Les malades de l'alcool. Rev Prat 1999 ; 49 : 365–6.

Schuckit MA. Alcohol-use disorders. Lancet 2009 ; 373 : 492–501.

Chapitre 51

Métabolisme de l'acide urique

PLAN DU CHAPITRE

Acide urique : métabolisme

L'acide urique (figure 51.1) est un produit terminal du catabolisme des bases puriques (adénine et guanine). Le catabolisme complet des purines mène à l'acide urique par l'action successive d'une 5'nucléotidase, de la purine nucléoside phosphorylase et de la xanthine oxydase.

Il est principalement hépatique et rénal, et accessoirement intestinal. Au niveau hépatique, l'hypoxanthine issue de la dégradation de l'adénosine et de la guanine monophosphate (MP) redonne de l'inosine MP, puis de l'adénosine MP, puis de l'adénosine exportable vers les tissus périphériques. Chez les primates mais non chez l'homme, une uricase dégrade l'acide urique en allantoïne (figure 51.2).

Origine

Les bases puriques, précurseurs de l'acide urique, sont soit d'origine exogène (catabolisme des acides nucléiques issus de l'alimentation en nucléotides, puis en nucléosides, puis en purines), soit d'origine endogène par catabolisme des acides nucléiques endogènes qui, comme les autres protéines, sont en renouvellement permanent (lyses cellulaires). L'autre origine endogène est la purinosynthèse hépatique : le ribose-5-P donne du 5-phosphoribosyl pyrophosphate synthase (5-PRPP), puis le transfert d'une fonction amine et quelques étapes complémentaires aboutissent à l'acide inosinique qui permet la synthèse des bases puriques.

Forme circulante

L'acide urique est un acide faible, circulant sous la forme d'urate de sodium presque totalement ionisé dont le seuil de solubilité se situe autour de 70 mg/L (420 mmol/L). Urate et acide urique sont peu solubles et précipitent facilement dans l'urine (responsables de lithiases), dans le liquide synovial où se forment des cristaux à l'origine d'une inflammation s'exprimant sous forme de goutte. La valeur physiologique de l'uricémie est comprise entre 25 mg/L (150 µM/L) et 70 mg/L (420 µM/L).

Figure 51.1 Acide urique.

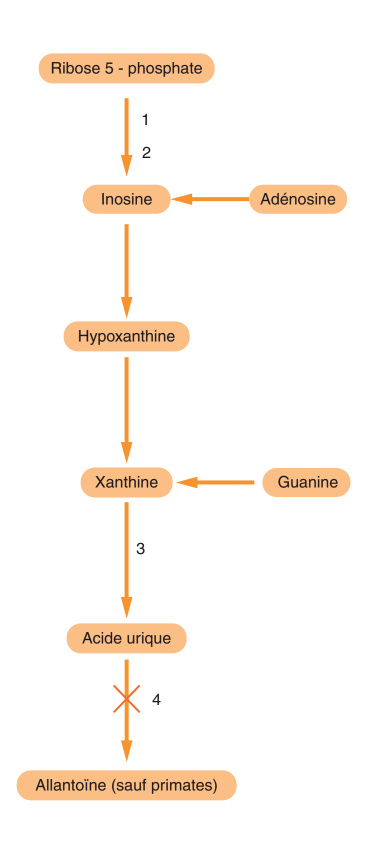


Figure 51.2 Métabolisme de l'acide urique.

Élimination de l'acide urique

Elle est principalement rénale. Elle comporte un processus complexe de filtration glomérulaire, de réabsorption au niveau du tube contourné proximal, puis de sécrétion au niveau du tube contourné distal. Elle implique des transporteurs URAT1 (contribuant à la réabsorption) dont l'activité peut être modifiée par des mutations ou par des médicaments. Ainsi, à faible dose, les salicylés ont tendance à augmenter l'uricémie alors qu'à forte dose ils entraînent une hypo-uricémie. Les acides organiques faibles augmentent la réabsorption de l'acide urique. Au total, 90 % de l'acide urique filtré est réabsorbé malgré un transfert actif limité par un seuil de transfert maximal. L'élimination intestinale est accessoire et se fait grâce à l'uricase de la flore bactérienne qui transforme l'acide urique en allantoïne.

Hyperuricémie

L'hyperuricémie asymptomatique, définie par une élévation de l'uricémie au-delà de 70 mg/L chez l'homme et 60 mg/L chez la femme, est considérée comme une maladie silencieuse n'ayant par définition pas de traduction clinique. L'hyperuricémie peut être considérée comme le marqueur d'un style alimentaire hyperénergétique, commun dans les pays occidentaux. Elle est fréquemment associée au syndrome métabolique et au risque cardiométabolique.

Aspects nutritionnels

Apports alimentaires

L'hyperuricémie augmente significativement avec la consommation d'aliments riches en purines tels qu'abats, viande, produits marins et légumes secs. La consommation de protéines d'origine végétale (légumineuses) est associée à une diminution du risque de goutte. Les produits laitiers ont un effet protecteur sur l'hyperuricémie et la goutte du fait de la capacité de la caséine et de la lactalbumine à augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique.

La consommation excessive de **fructose** augmente la production d'acide urique due à la génération d'ADP lors de son métabolisme hépatique.

Alcool

L'impact de l'alcool sur l'hyperuricémie et la goutte est bien connu. Le métabolisme de l'alcool entraîne une dégradation de l'ATP en AMP qui est partiellement convertie en acide urique. De plus, les lactates induits par la consommation d'alcool augmentent la réabsorption tubulaire des urates.

Obésité et surpoids

L'obésité est un facteur de risque de goutte avec un RR de 3,2 chez les hommes et de 10,6 chez les femmes. Un amaigrissement volontaire est associé transitoirement à une hyperuricémie secondaire à une réabsorption urinaire accrue. Les régimes hypocaloriques hyperprotéinés sont associés à un risque de goutte, la cétogenèse qu'ils induisent favorisant la réabsorption rénale de l'acide urique.

Au total, les sujets hyperuricémiques ou goutteux devraient couvrir leurs besoins protéiques par un apport accru en légumineuses pour compenser un apport carné réduit, réduire ou supprimer les boissons alcooliques et majorer la consommation de produits laitiers.

Étiologies

L'hyperuricémie peut être primitive ou secondaire (tableau 51.1). Il n'est pas démontré que l'hyperuricémie est par elle-même pathogène en dehors de la goutte. On distingue :

- l'hyperuricémie secondaire à une diminution de l'élimination rénale : elle s'observe particulièrement lors d'une réduction de la masse rénale fonctionnelle, de l'insuffisance glomérulaire et de la diminution de la clairance de l'acide urique : HTA, SIADH, syndrome de Down, sarcoïdose… Elle peut aussi être iatrogène : salicylates à faible dose, diurétiques (thiazidiques, furosémide), éthambutol ;
- l'hyperuricémie par excès de formation avec uricosurie augmentée, non expliquée par les seuls apports exogènes. Elle est soit primitive par excès de synthèse *de novo* des purines (affection héréditaire touchant surtout les hommes), soit secondaire à une lyse cellulaire importante : psoriasis, syndromes myélo- et lymphoprolifératifs, carcinomatose, chimiothérapie. Plus exceptionnellement, elle est la conséquence d'une production excessive de ribose-5-P (précurseur des nucléotides puriques) comme dans la glycogénose de type I de von Gierke comportant une surcharge en glycogène par déficit en glucose-6-P et une hyperuricémie précoce, génératrice d'arthropathie goutteuse et une insuffisance rénale dès l'enfance.

Tableau 51.1 **Facteurs d'hyperuricémie.**

Maladies
– Syndrome de Lesch-Nyhan par déficit héréditaire en xanthine oxydase – Insuffisance rénale chronique ou aiguë – Syndrome de lyse tumorale (syndromes myéloprolifératifs, polycythémie, anémie hémolytique) – Syndrome métabolique et obésité – Hypertension artérielle – Hypothyroïdie – Déficit en G6PD – Saturnisme – Déshydratation – Acidocétose diabétique
Médicaments
– Diurétiques thiazidiques et de l'anse – Aspirine à faible dose – Pyrazinamide et éthambutol – Cytotoxiques – Bêtabloqueurs
Alimentation
– Viandes, abats, fruits de mer – Alcool (bière et alcools forts) – Amaigrissement rapide, régime hyperprotéiné, jeûne prolongé

Préalable à l'apparition des manifestations symptomatiques qu'elle peut précéder durant des années, l'hyperuricémie ne constitue pas à elle seule une indication à un traitement spécifique médicamenteux (dont l'absence d'innocuité est à souligner) mais justifie des mesures hygiéno-diététiques.

Goutte

La goutte est la conséquence d'une augmentation du *pool* de l'acide urique. Il s'agit d'une affection systémique à connotation génétique et nutritionnelle forte.

L'arthrite aiguë du gros orteil qui signe la crise de goutte typique n'est pas la manifestation clinique la plus redoutable de cette maladie chronique pouvant être responsable d'atteintes polyarticulaires et systémiques. L'incidence et la prévalence de la goutte sont en augmentation continue. Elles sont la conséquence d'un style de vie occidental qui favorise l'apparition d'autres maladies chroniques dites de société dans une population vieillissante. On estime que la goutte concerne 2 % de la population masculine.

La goutte familiale de l'adulte est liée à une mutation du gène 5-PRPP synthase, site catalytique hyperactif ou site de régulation, ou à une mutation du gène 5-PRPP glutamyl-aminotransférase insensible au rétrocontrôle inhibiteur des nucléotides puriques, avec une transmission liée à l'X.

Aspects cliniques

Goutte aiguë

La crise de goutte aiguë correspond typiquement à une monoarthrite aiguë. Elle touche particulièrement la première métatarso-phalangienne mais peut atteindre les autres articulations des membres inférieurs. Cette manifestation initiale, présente chez plus de la moitié des goutteux, traduit en fait l'accumulation de cristaux d'urate dans l'ensemble des tissus. Les manifestations inflammatoires peuvent être ubiquitaires au niveau de l'ensemble des bourses et tendons. La crise de goutte survient classiquement à la suite d'un excès alimentaire, d'une consommation excessive d'alcool ou d'un traumatisme local. Le passage de l'hyperuricémie à l'accès goutteux est globalement corrélé au degré et à la durée de l'hyperuricémie mais l'uricémie peut être normale chez près d'un tiers des patients lors de la crise aiguë.

Goutte chronique

L'évolution se fait selon un continuum marqué par des crises répétées entrecoupées d'intervalles libres de plus en plus brefs jusqu'à l'installation d'une goutte chronique selon des modalités propres à chaque patient. À ce stade, l'atteinte est polyarticulaire, touchant les membres inférieurs et les membres supérieurs. Les lésions articulaires et osseuses sont destructrices; elles sont dues au développement de tophi accumulateurs d'urates péri-articulaires et sous-cutanés. À ce stade, il existe des lésions érosives sévères contrastant avec un espace articulaire préservé et la constitution de dépôts de tophus au niveau des tendons extenseurs des mains et des pieds, des bourses olécrâniennes et patellaires et au niveau du pavillon de l'oreille. Des microtophi parenchymateux peuvent être responsables d'une atteinte rénale. La lithiase urique complique la goutte et l'hyperuricémie est favorisée par des facteurs locaux dont l'acidité des urines (encadré 51.1).

La **goutte primaire de l'enfant** ou maladie de Lesh-Nyhan est due à un déficit sévère en HGPRT lié au chromosome X. Elle est caractérisée par l'apparition précoce de tophi, des mouvements choréo-athétosiques, un retard mental et des automutilations.

Encadré 51.1 Lithiase urique

Les bases puriques libérées par les nucléosides sont transformées de façon irréversible en acide urique éliminé en grande partie dans les urines. Il précipite dans les voies urinaires lorsque sa concentration est trop élevée et/ou lorsque le pH est trop acide. L'acide urique peut aussi favoriser la formation des cristaux d'oxalate de calcium en favorisant une sursaturation et en constituant un facteur d'initiation à la nucléation cristalline. Sa solubilité est complète lorsque le pH dépasse 7. Il est donc essentiel d'assurer une diurèse importante, de réduire les apports en aliments purinophores et d'assurer un pH proche de 7 pour prévenir la lithiase urique ou sa récidive.

Traitement

Mesures hygiéno-diététiques

L'impact des habitudes alimentaires sur l'apparition et l'évolution de la goutte est bien connu, et parfois surestimé. Les excès de table sont des déclencheurs de crise arthritique. L'exclusion totale d'aliments ou de classes alimentaires pourvoyeuses de purines est probablement excessive (sauf lorsqu'un aliment déclenchant la crise a été identifié). Mais il convient de réduire la consommation globale d'aliments d'origine animale tels que les abats, la viande et les fruits de mer. En revanche, les légumineuses réputées riches en purines (légumes secs), dont on consomme peu usuellement, ne doivent pas être exclues.

L'apport hydrique doit être important mais la consommation de boissons alcoolisées doit être limitée avec une mention particulière pour la bière en raison de sa richesse en guanosine. Les excès de consommation alcoolique sont à proscrire et sont des facteurs déclenchants classiques de la crise goutteuse. D'autres aliments font habituellement l'objet de mesures de restriction (tableau 51.2). Un régime

Tableau 51.2 Aliments à limiter en cas d'hyperuricémie ou de goutte.

Aliments riches en purines	Aliments susceptibles d'induire une crise de goutte
Abats Gibier Charcuterie sauf jambon Gelée, extraits et bouillons de viande Certains poissons : anchois, sardines, harengs Crustacés et mollusques	Viandes faisandées Asperges Champignons Vins blancs, vins cuits Bière, alcools forts

Tableau 51.3 **Les déficits enzymatiques se manifestant par une hypo-uricémie.**

Manifestation	Enzyme	Expression	Transmission
Immuno-déficit	ADA	Déficit lymphocytaire Désoxyadénosurie létale précocement	AR
Idem	PNP	Déficit isolé en lympho T	AR
Idem	5'NT	Stop maturation lymphoB hypogammaglobulinémie	Liée à l'X
Lithiase	APRT	Lithiase de dihydroxyadénine	AR
Xanthinurie	XO	Xantho-lithiase	AR

ADA : adénosine déaminase; PNP : purine nucléoside phosphorylase; 5'-NT : 5'-nucléotidase; APRT : adénine phosphoribosyltransférase; XO : xanthine oxydase; AR : autosomique récessif.

pauvre en purines, hypoprotéique et sans alcool, difficile à poursuivre au long cours, a des performances limitées sur l'hyperuricémie qu'il réduit au mieux de 10 à 15 mg/L. Une telle alimentation entraîne de fait une consommation accrue de glucides qui risque de majorer l'insulino-résistance. En pratique, il paraît souhaitable de proposer une alimentation comparable à celle qui est préconisée dans le syndrome métabolique où sont privilégiés les acides gras mono-insaturés, les glucides à faible index glycémique avec un apport protéique normal, un apport énergétique modéré et une consommation modérée et régulière de boissons alcoolisées sans aucun excès.

Le contrôle du poids est un objectif majeur mais il convient d'éviter un amaigrissement rapide – notamment par un régime hyperprotidique – qui favorise une réabsorption rénale accrue de l'acide urique secondaire à la cétogenèse.

Traitement pharmacologique

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été validés pour traiter la crise aiguë. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les glucocorticoïdes sont rapidement efficaces. La colchicine reste très utile en cas de contre-indication aux autres traitements en dépit d'effets indésirables fréquents. Un traitement de fond hypo-uricémiant peut être envisagé dès le premier accident fluxionnaire, mais apparaît particulièrement impératif en cas de crises de goutte itératives (> 2/an), de tophus, d'érosions articulaires radiologiques, de lithiase urique ou de néphropathie.

L'hyperuricémie asymptomatique n'est pas une indication validée de traitement médicamenteux. L'inhibition de la xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat) est efficace en cas de production excessive ou d'élimination insuffisante de l'acide urique. Un traitement préventif par AINS ou colchicine d'une crise goutteuse provoquée par la mobilisation du *pool* d'acide urique peut être souhaitable lors de l'introduction de l'allopurinol. L'inefficacité de l'allopurinol n'est observée que dans des formes particulières de déficit enzymatique comme dans le très rare syndrome de Lesch-Nyhan ou en cas de posologie insuffisante du fait d'une insuffisance rénale.

Le traitement uricosurique (probénécide) qui a pour but d'augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique, insuffisante chez la majorité des patients, est formellement contre-indiqué en cas d'hyperuricémie ou de lithiase rénale urique. Certains antihypertenseurs comme les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II diminueraient modérément la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

L'uricase recombinante (rasburicase) qui transforme l'acide urique en allantoïne est réservée au traitement des hyperuricémies aiguës secondaires à un syndrome de lyse tumorale post-chimiothérapie mais peut être utile, exceptionnellement, en cas de goutte tophacée sévère résistant aux traitements conventionnels.

Hypo-uricémie

L'hypo-uricémie (< 25 mg/L) est la conséquence soit d'une diminution de la production d'acide urique, soit d'une excrétion augmentée. Elle n'a pas de conséquences cliniques par elle-même.

Les déficits de production sont en rapport avec des déficits enzymatiques (tableau 51.3), une insuffisance hépatique sévère ou certains médicaments inhibiteurs de la synthèse : allopurinol, anticoagulants de type coumarinique.

L'excrétion urinaire augmentée peut être due à un déficit tubulaire isolé, à des médicaments hypo-uricémiants (allopurinol) ou uricosuriques comme le probénécide ou la phénylbutazone, à un SIADH par augmentation de la filtration glomérulaire et diminution de la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

Traitement : il n'y a pas de traitement symptomatique de l'hypo-uricémie. La prescription d'allopurinol est efficace en cas de déficit en APRT.

Bibliographie

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use and risk of gout in men. Arch Intern Med 2005; 165 : 742–748.

Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. Physiology 2005; 20 : 125–133.

Lee SJ, Terkeltaub R.A, Kavanaugh A. Recent developments in diet and gout. Curr Opin Rheumatol 2006; 18 : 193–198.

Underwood M. Diagnosis and management of gout. BMJ 2006; 332 : 1315–1319.

Métabolisme hydroélectrolytique

PLAN DU CHAPITRE

Des systèmes de régulation sensibles et précis assurent la stabilité de l'état d'hydratation cellulaire et extracellulaire et de l'homéostasie du milieu intérieur. Bien que les régulations de l'eau et du sodium (Na), principal électrolyte extracellulaire, soient indépendantes, elles sont intriquées parce que leurs anomalies traduisent un trouble de l'hydratation.

Métabolisme hydrique

Distribution de l'eau

L'eau représente plus de 70 % de la masse maigre d'un adulte (80 % chez le nouveau-né) et 60 % du poids corporel. Elle se répartit entre le compartiment intracellulaire (40 %) et le compartiment extracellulaire (20 %) lui-même divisé en secteur vasculaire ou plasmatique (5 %) et secteur interstitiel (15 %). Le liquide interstitiel est un ultrafiltrat du plasma pauvre en protéines et en macromolécules.

L'eau joue un rôle important comme solvant de nombreuses substances organiques et minérales, dont les électrolytes, qui lui confèrent des propriétés physiques (osmolarité), chimiques et nutritives par perfusion des organes. Elle est indispensable à la thermolyse et à la fonction de filtration rénale. Elle est une composante de la pression de perfusion (pression artérielle) et du milieu intracellulaire.

Échanges hydriques

Les **échanges entre les compartiments cellulaires et extracellulaires** se font à travers les membranaires cellulaires semi-perméables à la faveur d'un gradient de pression osmotique. Celle-ci est fonction du nombre de particules en suspension qu'il s'agisse d'ions, de protéines ou d'autres substances et s'exprime en milliosmole (mOsm). Ainsi, une solution contenant 1 mole de glucose (180 grammes) développe une pression de un osm (encadré 52.1).

Encadré 52.1 Osmolalité et osmolarité

L'**osmolalité** correspond au nombre d'osmoles contenues dans 1 kg de solvant.
L'**osmolarité** traduit le nombre d'osm contenues dans 1 litre de solution.
En pratique, l'osmolalité plasmatique se mesure mais peut aussi se calculer au lit du malade selon la formule : Osm = 2 (Na + K) + 10 si les concentrations de glucose et d'urée sont normales (5 mmol pour chacun). En cas d'hyperglycémie, il convient pour ce calcul d'ajouter 5 mosm/kg pour 1 g de glycémie au-delà de la valeur physiologique de 1 g/L. En cas d'accroissement de l'urée, l'augmentation est de 5 mom/kg pour 0,30 g d'urée au-delà de la valeur physiologique de 0,50 g/L.
L'**osmolalité plasmatique normale** est comprise entre 285 et 295 mosm/kg.

L'**osmolalité efficace** correspond à la présence de solutés ne traversant pas facilement les membranes cellulaires (protéines, glucose, ions) alors que l'urée qui traverse les membranes comme l'eau est considérée comme osmotiquement inefficace (figure 52.1).

L'isotonie entre les milieux intra- et extracellulaires est obtenue par des échanges permanents à travers les membranes cellulaires. L'augmentation de l'osmolalité plamatique en cas de déficit hydrique est à l'origine d'une sortie de l'eau intracellulaire vers le milieu extracellulaire alors qu'une hyperhydratation extracellulaire détermine un mouvement d'eau vers les cellules qui augmentent de volume.

Les échanges entre le plasma et le secteur interstitiel sont soumis à la **pression hydrostatique** et à la **pression oncotique** qui est le rapport entre la concentration en protéines et la masse molaire. La pression oncotique liée aux protéines plasmatiques est de 0,75 mosmol/L et dépend surtout de la concentration d'albumine (80 %). Une pression hydrostatique supérieure à la pression oncotique entraîne

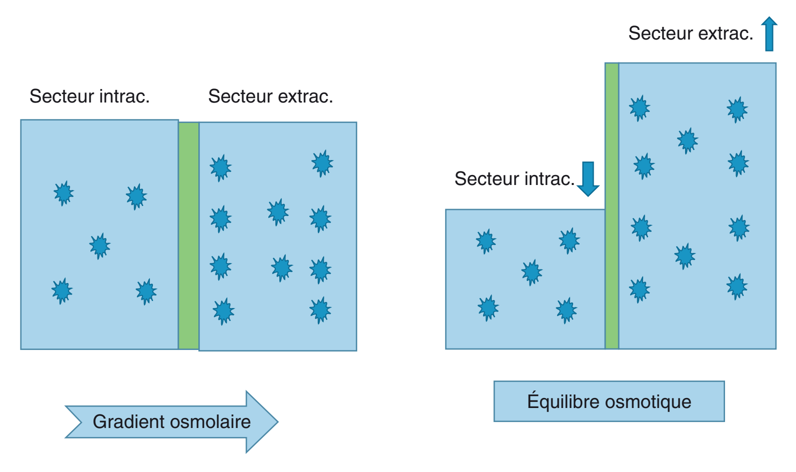


Figure 52.1 **Échanges entre les secteurs intra- et extracellulaires à travers la membrane cellulaire.**

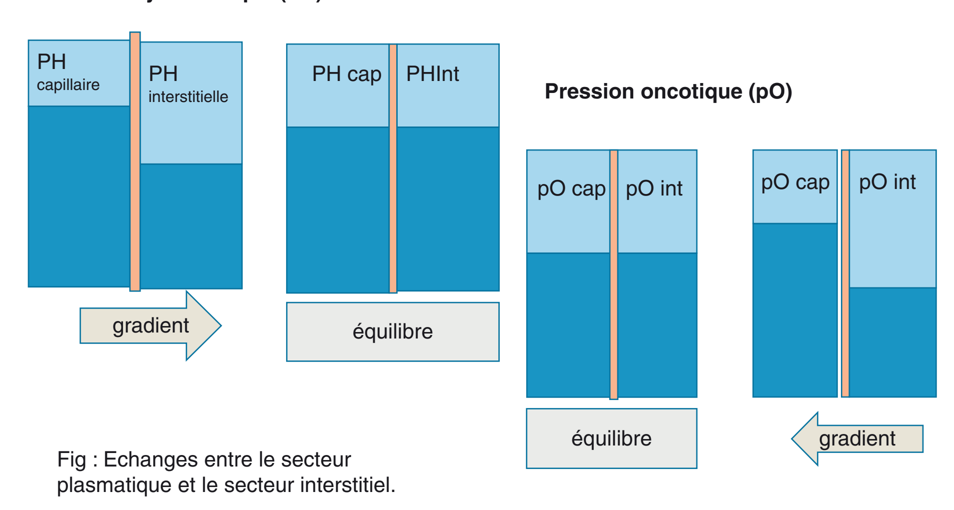


Figure 52.2 **Échanges entre le secteur plasmatique et le secteur interstitiel.**

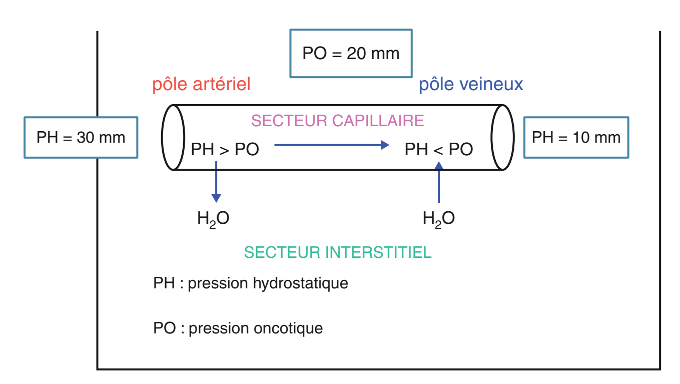


Figure 52.3 **Mouvements de l'eau dans les capillaires.**

une extravasation de l'eau avec hyperhydratation du secteur interstitiel responsable de la formation d'œdème (troisième secteur). Inversement, une pression oncotique supérieure à la pression hydrostatique crée un appel d'eau vers les capillaires (figures 52.2 et 52.3).

Régulation du bilan hydrique

La régulation du capital hydrique de l'organisme se fait par la soif et l'excrétion urinaire d'eau libre.

Osmorécepteurs, volorécepteurs et barorécepteurs

Les variations de l'hydratation cellulaire et donc du volume cellulaire sont détectées par des osmorécepteurs cellulaires. En revanche, les variations du volume plasmatique correspondant à la volémie efficace sont détectées par des volorécepteurs sensibles aux changements de volume et par des barorécepteurs sensibles à la pression exercée sur les parois vasculaires. Les signaux sont transmis par voie nerveuse aux structures centrales qui les intègrent et émettent

des messages soit pour moduler la sensation de soif, soit vers les organes participant à la régulation hydrique (rein, glandes sudoripares et accessoirement glandes salivaires).

Le volume extracellulaire (VEC) n'est régulé que par les variations de la volémie efficace ou volume sanguin circulant. Comme la détection de ce type de variation est tardive, le VEC est davantage régulé par un ajustement du stock sodé. Une anomalie de l'hydratation extracellulaire correspond donc à un trouble du bilan sodé. Il existe une interférence entre la régulation hydrique et la régulation sodée. Une diminution importante de la volémie efficace (10 à 15 %) stimule la sécrétion d'angiotensine et d'hormone antidiurétique (ADH) qui diminue l'élimination d'eau libre.

L'hydratation cellulaire est le principal déterminant de la régulation hydrique. La soif et l'excrétion urinaire d'eau et d'électrolytes (filtration, concentration et dilution urinaires) en sont les principaux régulateurs. En fait, l'organisme ne régule pas le capital hydrique ou le capital sodé mais l'état d'hydratation cellulaire et extracellulaire.

Régulation rénale

Le rein contribue à l'ajustement du capital hydrique par son pouvoir de concentration ou de dilution des urines qui dépend du gradient osmotique et de l'action du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et de l'ADH.

L'**ADH est le principal médiateur** entre les modifications de l'osmolalité et une réponse rénale adaptée. L'ADH, synthétisée dans les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus, est transportée dans le lobe postérieur de l'hypophyse où elle est stockée ou excrétée en réponse à des stimuli osmotiques et non osmotiques. Dans les conditions physiologiques, le stimulus osmolaire est le plus important (osmorécepteurs localisés dans l'hypothalamus antérieur). Une augmentation de 1 % de l'osmolalité plasmatique suffit à stimuler l'ADH. L'hypovolémie *via* les volo- et les barorécepteurs, l'angiotensine, l'adrénaline, les stress et la douleur sont d'autres stimuli. L'ADH se lie à des récepteurs membranaires, notamment au niveau du tube collecteur rénal (récepteur V2) où elle induit une réabsorption d'eau libre avec un effet antidiurétique. La stimulation du récepteur V2 entraîne la synthèse d'aquaporine-2 avec l'ouverture de canaux hydriques (ou pores) sur la membrane luminale des tubes collecteurs. L'eau est réabsorbée vers l'interstitium hypertonique des pyramides rénales.

La soif

La sensation de soif physiologique vise à rechercher, obtenir et ingérer de l'eau en réponse à un déficit hydrique. Elle n'intervient qu'en cas d'apports insuffisants ou de déperdition excessive. Sa perception diminue avec l'âge. La soif est stimulée par la volémie et l'osmolalité plasmatique. Une augmentation modérée de l'osmolalité efficace est détectée par les osmorécepteurs hypothalamiques dans des structures voisines des noyaux supra-optiques et paraventriculaires où est synthétisée l'ADH. L'hypovolémie stimule l'appareil juxtaglomérulaire et induit la syntsshèse et la sécrétion de rénine qui stimule celle d'angiotensine qui exerce un puissant effet dipsogène *via* l'hypothalamus et favorise la sécrétion d'ADH. La mise en jeu des barorécepteurs envoie des messages à l'hypothalamus par la voie parasympathique et augmente la sécrétion d'ADH.

Apports hydriques

Une compensation mutuelle des apports et des pertes hydriques est la condition du maintien d'un capital hydrique adapté. En situation d'équilibre, les apports sont assurés par les boissons (50 à 70 %), par les aliments (végétaux, viande, poisson) et par l'oxydation des macronutriments (5 %). Les besoins sont de l'ordre de 2,5 litres par jour. En pratique, la consommation des boissons est davantage le fait d'habitudes (consommation usuelle lors de la prise alimentaire, circonstances conviviales ou d'usage) qu'imposée par la sensation de soif (figure 52.4).

Anomalies des compartiments hydriques (tableau 52.1)

Elles sont fréquentes et ne dépendent pas que des apports hydriques ou de la fonction rénale. Toute variation rapide de poids doit faire suspecter une réplétion ou une déplétion hydrique.

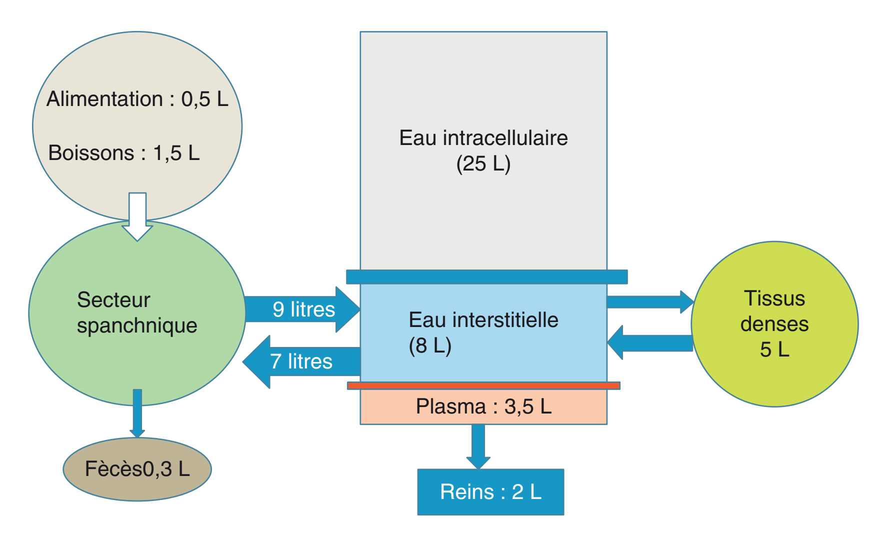


Figure 52.4 Apports et sorties hydriques.

Tableau 52.1 **Anomalies du métabolisme hydrosodé.**

Troubles du bilan hydrique	Troubles du bilan sodé
Par variation de l'osmolalité efficace	***Par variation de la volémie efficace***
Surcharge hydrique : – intoxication par l'eau – SIADH – insuffisance rénale	**Surcharge sodée** : – insuffisance rénale (œdèmes) – hyperminéralocorticisme (pas d'œdèmes) – hypovolémie efficace : hypoalbuminémie, insuffisance cardiaque
Déficit hydrique : – diabète insipide – carence d'apport hydrique – secondaire à une surcharge sodée ou une hyperglycémie (coma hyperosmolaire)	**Déficit sodé** : – par perte sodée rénale ou extrarénale – secondaire à une hypervolémie efficace (éclampsie, HTA maligne)
Par variation de la volémie (secondaire)	
– déficit sodé – surcharge sodée	

Les troubles de l'équilibre hydrique par déficit ou surcharge peuvent être primitifs ou secondaires. Le diagnostic d'un trouble primitif du bilan hydrique est fondé sur la natrémie. En effet, la variation de l'osmolalité efficace affectant la natrémie survient lorsque le rein est incapable de diluer les urines de façon adaptée aux apports.

Déficit hydrique primitif

Un déficit hydrique primitif est responsable d'une déshydratation cellulaire avec **hypernatrémie** car le VEC tend à être maintenu par la stimulation du SRRA à l'origine d'une réduction de la natriurèse. Il est la conséquence :

- d'une perturbation de la sensation de soif (atteinte hypothalamique primitive ou vasculaire) ou de l'impossibilité de boire (eau inaccessible, personnes handicapées ou très âgées, nourrissons);
- d'un excès d'élimination d'eau par le rein au cours du diabète insipide central (absence de sécrétion d'ADH) ou néphrogénique (par inefficacité de l'ADH);
- d'un excès de perte extrarénale insuffisamment compensée par la soif et les ingesta : hypersudation, diarrhée.

À l'exception de la situation du diabète insipide, l'osmolalité urinaire est élevée car le rein concentre les urines, ce qui contribue pour l'organisme à l'épargne de l'eau.

Surcharge hydrique

La surcharge hydrique est la conséquence d'une diminution de l'élimination de l'eau libre secondaire à une augmentation inappropriée de la sécrétion d'ADH. Son diagnostic repose en pratique sur les variations de la natrémie. Elle s'accompagne d'une prise de poids avec ou sans œdèmes. Les causes sont :

- l'intoxication par l'eau caractérisée par un dépassement de la capacité de dilution du rein face à une ingestion massive de liquide dans le cadre d'une potomanie ou du syndrome des buveurs de bière (encadré 52.2);
- un trouble de la capacité de dilution dû à une insuffisance rénale (ou une glomérulonéphrite aiguë);
- un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) (encadré 52.3).

Une osmolalité urinaire basse (< 80 mmol/L) traduit des apports liquidiens excessifs puisqu'elle est adaptée à l'hyponatrémie due à la surcharge hydrique. Une osmolalité > 100 mmol/L, inadaptée, est en faveur d'une cause rénale ou d'un SIADH.

Troubles secondaires du métabolisme hydrique

Ils sont secondaires aux variations de la volémie et témoins d'un trouble du bilan sodé et de l'osmolalité.

Encadré 52.2 **Intoxication par l'eau**

L'intoxication à l'eau est une situation singulière caractérisée par une accumulation d'eau trop importante par rapport à celle du sodium. Il en résulte une dilution de secteur extracellulaire, une diminution de la pression osmotique et une inhibition de la sécrétion d'ADH avec une hyponatrémie et une hypo-osmolalité plasmatique et urinaire.

Les manifestations cliniques sont de gravité variable : anorexie, asthénie, crampes musculaires, céphalées, vomissements, obnubilation, convulsions et coma (hypertension intracrânienne).

La principale étiologie d'intoxication par l'eau est la potomanie, polydipsie primaire survenant dans un contexte psychiatrique. Son mécanisme est mixte : apport hydrique dépassant la capacité maximale de dilution du rein (environ 20 litres), apport osmotique faible ou nul ce qui peut abaisser la capacité de dilution de 5 à 1 litre. Le traitement consiste à limiter les apports hydriques selon les modalités d'une véritable cure de sevrage.

D'autres étiologies méritent mention :

- le syndrome des buveurs de bière : un syndrome « d'intoxication par l'eau » a été souligné chez les buveurs de bière dénutris qui consommaient plus de 5 litres de bière. La bière, comme le vin, est une boisson hyperosmolaire qui, dans un contexte d'apport osmolaire alimentaire, faible diminue l'excrétion urinaire d'eau sans électrolytes (qui dépend de la quantité totale d'osmoles excrétables);
- un traitement par desmopressine à des doses inadaptées soit dans le traitement de l'énurésie essentielle soit dans le traitement du diabète insipide;
- un syndrome d'hyperhydratation lors de la pratique de sports d'endurance par peur de la déshydratation. Plus de 10 % des marathoniens terminent l'épreuve en hyponatrémie;
- des erreurs diététiques, notamment chez le nourrisson recevant des formules lactées diluées ou de l'eau plate;
- un équivalent d'intoxication à l'eau peut également survenir lors d'une insuffisance surrénalienne, rénale ou cardiaque mais est rarement symptomatique.

Encadré 52.3 Le syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH (SIADH)

Ce diagnostic est à évoquer devant toute hyponatrémie avec une natriurèse inadaptée à l'hyponatrémie. La forme classique décrite par Schwartz-Bartter correspond à un syndrome paranéoplasique avec une production inadéquate d'ADH par une tumeur (le plus souvent un cancer bronchique). Le SIADH peut aussi être la conséquence d'une lésion tumorale de la région hypothalamique. Les causes non paranéoplasiques de SIADH sont nombreuses : toutes les atteintes du système nerveux central, toutes les atteintes pulmonaires (tumorales, infectieuses, inflammatoires ou fibrotiques) et certaines affections endocriniennes (hypothyroïdie, hypocorticisme, panhypopituitarisme) peuvent être à l'origine d'un SIADH.

Les causes iatrogènes sont le fait de médicaments qui augmentent la sécrétion ou renforcent l'action de l'ADH : neuroleptiques, antidépresseurs y compris les IRS, anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital), IEC, IPP, vincristine et analogues de l'ADH (desmopresssine, ocytocine).

En fait, une sécrétion accrue d'ADH est observée dans toutes les hyponatrémies quel que soit le mécanisme du fait d'une stimulation non osmotique de l'ADH. Un SIADH est également décrit dans les situations de stress, de douleur aiguë et dans les suites postopératoires.

Les critères diagnostiques sont :

- hypo-osmolalité plasmatique (< 280 mosm/kg) ;
- hyponatrémie > 134 mmol/L ;
- concentration urinaire inappropriée à l'hyponatrémie (osmol U > 100 mosmol/L) ;
- concentration urinaire de Na > 40 mmol/L (en pratique proportionnelle à l'apport sodé) ;
- absence d'hypothyroïdie, d'insuffisance surrénalienne et de prise de diurétiques.

La restriction hydrique est le traitement incontournable du SIADH. En cas d'hyponatrémie aiguë très sévère, il était classique de recourir par voie intraveineuse au furosémide (le seul diurétique qui fasse perdre plus d'eau que de sel) en assurant parallèlement un apport en chlorure de sodium. Dans les formes aiguës ou persistantes, il est possible aussi de recourir à la déméclocycline ou, depuis peu, aux vaptans qui sont des agonistes des récepteurs de l'ADH au niveau rénal et constituent la classe nouvelle des aquarétiques. Ces traitements peuvent être poursuivis dans les formes chroniques. La règle est de limiter la correction de l'osmolalité à 10 mosmol par jour pour prévenir la survenue d'une myélinolyse centropontine. Cette complication neurologique qui peut être à l'origine de déficits cognitifs et moteurs sévères, voire engager le pronostic vital, a une évolution incertaine à long terme. Sa physiopathologie est encore mal comprise mais la correction trop rapide d'une dysnatrémie en est l'étiologie principale. L'imagerie par IRM permet d'en évoquer le diagnostic.

L'hypertonie par surcharge en osmoles efficaces est due à un excès de Na mais aussi de glucose ou d'un soluté osmotique exogène comme le mannitol, responsable d'une diurèse osmotique et d'une déshydratation cellulaire.

L'hypotonie par déficit en osmoles efficaces est le fait d'un déficit sodé.

Troubles du métabolisme hydrique dans les pathologies aiguës

Les maladies aiguës responsables de choc, le sepsis ou les polytraumatismes déterminent d'importants mouvements hydriques avec une expansion du secteur interstitiel dont les causes sont complexes :

- l'hypovolémie et la douleur activent les mécanismes de rétention hydrosodée ;
- l'augmentation de la perméabilité capillaire avec fuite d'albumine vers le secteur interstitiel ;
- l'hypoalbuminémie d'origine multifactorielle et favorisée par un apport protéique insuffisant est associée à diverses maladies (insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, inflammation chronique, dénutrition). Elle est responsable d'une diminution de la pression oncotique avec extravasation d'eau et constitution d'un « troisième secteur » (œdèmes).

Métabolisme du sodium (Na)

Le cation Na^+ est le principal cation extracellulaire (95 % des cations du liquide extracellulaire). Son abondance et l'imperméabilité des membranes cellulaires expliquent son fort pouvoir osmotique.

À l'état normal, le bilan sodé est nul entre les apports alimentaires et les sorties rénales, digestives et cutanées. Les sorties rénales sont régulées par le SRAA qui assure la réabsorption du Na en échange de potassium et d'ions H^+, les facteurs natriurétiques d'origine atriale et la pression artérielle.

La concentration de Na étant constante, toute modification du bilan sodé s'accompagne *ipso facto* d'une modification du bilan hydrique pour maintenir cette concentration stable. Paradoxalement, la mesure de la natrémie ne renseigne pas sur un trouble du bilan sodé car le stock sodé n'intervient pas directement dans sa régulation. La natrémie ne renseigne que sur le bilan hydrique : une hyponatrémie est le témoin d'une hyperhydratation cellulaire alors qu'une hypernatrémie est le témoin d'une déshydratation cellulaire.

Dosage de la natrémie

Contrairement à l'eau, le sodium est un paramètre facilement mesurable dans le sang et les urines. La natrémie de référence est comprise entre 136 et 144 mmol/L. La natrémie est une concentration et non l'expression d'une quantité absolue. Sa détermination se justifie dans diverses situations :

- situations à risque de déshydratation (canicule, diarrhée…) ;
- pathologies comportant une inflation du secteur extracellulaire (œdèmes) ;
- surveillance d'un traitement diurétique ;
- troubles du comportement ou de la vigilance non expliqués.

La mise en évidence d'une dysnatrémie et tout particulièrement d'une hyponatrémie justifie la détermination de la

concentration du Na urinaire, de l'osmolalité plasmatique, de la glycémie et de l'urée.

Le piège d'une **pseudo-hyponatrémie** dite isotonique doit être connu pour être déjoué en fonction du contexte. Il s'agit d'une hyponatrémie avec osmolalité normale en raison de la présence soit de grandes quantités de composés osmotiquement actifs comme une hyperglycémie majeure ou du mannitol, soit de substances responsables d'une réduction du volume plasmatique (hyperprotidémie majeure > 90 g/L comme on le voit au cours du myélome, hypertriglycéridémie > 30 g/L).

Hyponatrémie

L'hyponatrémie est définie par une natrémie inférieure à 136 mmol/L. C'est l'anomalie électrolytique la plus fréquente. Elle se rencontre particulièrement chez les personnes âgées et chez les sujets hospitalisés (25 %). Les mécanismes sont souvent multifactoriels.

Une hyponatrémie « vraie » correspond à une hypo-osmolarité efficace et donc à une hyperhydratation cellulaire.

Clinique

Les manifestations cliniques dépendent de la sévérité et de la rapidité d'installation. Comprise entre 125 et 135 mmol/L, elle est pauci-symptomatique mais pourrait être responsable d'asthénie et de petits troubles cognitifs avec un risque accru de chutes chez les personnes âgées. En dessous de 125 mmol/L, des signes de la série neuropsychique sont fréquents mais peu spécifiques : céphalées, confusion, ralentissement, nausées. En dessous de 115 mmol/L apparaît un risque de convulsion et de troubles de la conscience avec confusion, léthargie, voire coma.

Étiologies

Le diagnostic étant établi, après une bonne prise de conscience du contexte, il reste à comprendre le mécanisme de l'hyponatrémie afin de proposer un traitement adapté. On distingue schématiquement les hyponatrémies associées à une hypovolémie par contraction du secteur vasculaire et perte de sel, les hyponatrémies associées à une hypervolémie dites de dilution (œdèmes) et les hyponatrémies euvolémiques sans œdèmes et sans déshydratation. Ces dernières sont les plus fréquentes et correspondent au SIADH encore que toute hypovolémie comporte également une sécrétion d'ADH inappropriée à la natrémie.

Traitement de l'hyponatrémie (encadré 52.4)

De nombreuses attitudes reposant sur des considérations physiopathologiques ou sur un pragmatisme de terrain ont été proposées pour corriger l'hyponatrémie. Il n'y a pas à ce jour de procédure standardisée ayant fait l'objet d'un essai thérapeutique. Aussi les deux principes du traitement sont-ils la **restriction hydrique** et l'**augmentation des apports sodés**. Ceux-ci n'ont d'intérêt que si, au-delà de la simple correction d'une anomalie biologique, ils ont un effet significatif sur les manifestations cliniques (cognition, risque de chutes…). Dans tous les cas, la correction de la natrémie doit être progressive (de l'ordre de 10 mmol/L par jour) afin d'éviter la survenue d'une myélinolyse centropontine.

Encadré 52.4 Traitement d'une hyponatrémie

Hyponatrémie sans œdèmes

- Dans l'**hyponatrémie par perte de sel, hypovolémique**, une perfusion de sérum salé isotonique (9 g/L) a pour effet de bloquer la stimulation de l'ADH en agissant sur les barorécepteurs, ce qui favorise l'élimination rénale de l'eau en excédent.
- Dans l'**hyponatrémie euvolémique** ou **hypervolémique**, c'est la restriction hydrique qui apparaît logique. La limitation de l'ensemble des apports hydriques à moins de 800 mL/j négative le bilan hydrique. Ceci n'est guère réalisable qu'en milieu hospitalier.

La restriction hydrique est à la base du traitement de l'**hyponatrémie aiguë** mais on peut aussi recourir à de fortes doses de diurétiques de l'anse (furosémide), ce qui a pour effet de provoquer une diurèse à faible concentration de Na et de créer un bilan hydrique négatif.

Hyponatrémie chronique

En cas d'**hyponatrémie chronique**, la restriction hydrique ne peut être poursuivie au long cours, d'où l'intérêt de recourir à la déméclocycline (Alkonatrem®), qui inhibe l'action de l'ADH ou aux vaptans, antagonistes de l'ADH.

Hyponatrémie avec œdèmes

Elle traduit une surcharge sodée avec constitution d'un troisième secteur qui est habituellement secondaire à un hyperaldostéronisme d'adaptation à l'origine d'une diminution de la natriurèse (< 30 mmol/L). Le traitement symptomatique consiste à réduire les apports sodés (< 2 g/j), à augmenter la natriurèse par un diurétique et à restreindre les apports hydriques.

Hypernatrémie

Définie par une natrémie supérieure à 144 mmol/L, l'hypernatrémie est toujours associée à une déshydratation intracellulaire.

Clinique

Elle se manifeste cliniquement par une soif, une sécheresse des muqueuses, une hypotonie des globes oculaires (enfant) et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Elle peut être associée à une déshydratation extracellulaire avec hypotension, pli cutané et tachycardie.

Étiologies

L'hypernatrémie survient lorsque les pertes hydriques ne sont pas compensées par une augmentation des apports. Ce sont les âges extrêmes de la vie qui sont les plus exposés soit parce que la sensation de soif est émoussée ou absente, soit parce que le sujet n'a pas accès à l'eau (dépendance, troubles cognitifs…). La décompensation hyperosmolaire du diabète de type 2 ou une hypercalcémie maligne sont des situations compliquées d'une hypernatrémie avec déshydratation intracellulaire.

Le diabète insipide par déficit en ADH peut se compliquer d'une hypernatrémie en cas de compensation insuffisante de la polyurie par une augmentation suffisante des apports. Plus rarement, c'est une atteinte directe des centres de la soif (lésions hypothalamiques) qui est en cause.

Traitement

La réhydratation par voie veineuse ou sous-cutanée, le plus souvent en milieu hospitalier, est nécessaire. Elle est réalisée par des solutés hypotoniques en veillant à ne pas corriger trop rapidement la natrémie.

Métabolisme du potassium

Le cation K^+ est le principal cation intracellulaire puisque 90 % du K^+ est intracellulaire. Néanmoins, la kaliémie est étroitement régulée par le rein (SRAA) et par les transferts entre les secteurs intra- et extracellulaires par l'intermédiaire d'une pompe Na/K.

L'homéostasie potassique contribue au maintien du volume cellulaire et de l'excitabilité cellulaire.

La kaliémie normale est comprise entre 3,5 et 4,8 mmol/L.

Hypokaliémie (< 3,5 mmol/L)

Clinique

L'hypokaliémie peut se manifester par des paresthésies, des crampes musculaires et, exceptionnellement, par des paralysies d'installation rapide. Elle peut aussi se compliquer de troubles du rythme cardiaque à type d'extrasystolie, de fibrillation auriculaire, de tachycardie ventriculaire ou de torsade de pointes. Elle peut être à l'origine d'une modification du tracé ECG (dépression du segment ST, aplatissement de l'onde T, apparition d'une onde U) mais est le plus souvent asymptomatique.

Étiologies

La première cause est la perte potassique par vomissements, diarrhée ou plus souvent à la suite d'un traitement diurétique parfois occulte dans le cadre d'une pathomimie.

En l'absence de pertes potassiques évidentes, doivent être suspectés un hyperminéralocorticisme en cas d'HTA ou une tubulopathie acquise ou congénitale : syndrome de Bartter ou de Gitelman (encadré 52.5), acidoses tubulaires, néphropathie toxique (cisplatine, aminosides)…

Encadré 52.5 **Syndrome de Bartter et syndrome de Gitelman**

Ces syndromes caractérisés par une hypokaliémie sévère avec hyperkaliurèse habituellement peu symptomatique sont la conséquence d'une tubulopathie avec un dysfonctionnement primaire de la réabsorption du Na et du K. ils sont tous deux liés à la mutation de gènes codant le cotransporteur du NaCl.

Le syndrome de Bartter qui associe une alcalose hypokaliémique avec élévation de la rénine et de l'aldostérone est peu symptomatique chez l'adulte jeune alors qu'il peut être responsable d'un syndrome polyuro-polydypsique et d'un retard staturo-pondéral chez l'enfant (l'hypokaliémie réduit en effet la sensibilité du tubule rénal à l'hormone antidiurétique et la production hypophysaire d'hormone de croissance). De découverte souvent fortuite chez l'adulte, il justifie une supplémentation potassique associée à un régime sodé bien que les conséquences cardiaques de l'hypokaliémie soient incertaines. L'utilisation d'indométacine qui réduit l'activité des prostaglandines participant à la régulation de l'équilibre glomérulo-tubulaire est parfois proposée, si l'hypokaliémie est imparfaitement réduite.

Le syndrome de Gitelman, plus fréquent que le précédent (prévalence de 1/40 000 et 1 % d'hétérozygote), comporte de surcroît une hypomagnésémie marquée. Il est lié à la mutation du gène SLC12A3. Le diagnostic se fait souvent chez l'adulte jeune de façon fortuite ou à la faveur d'accès de faiblesse musculaire, de paresthésies, de tétanie, accompagnés parfois de douleurs abdominales, de vomissement et de fièvre. Une chondrocalcinose précoce des extrémités a été décrite. Le pronostic est excellent. Le traitement se limite à une supplémentation chronique en Mg associé à un régime très salé et riche en potassium.

Ces situations rares sont à distinguer des pseudo-syndromes de Bartter ou de Gitelman induits par les diurétiques, les laxatifs, ou les vomissements subreptices (tableau 52.2).

Tableau 52.2 **Perturbations hydroélectrolytiques dans le syndrome de Bartter et les pseudo-syndromes de Bartter.**

	Bartter	Gitelmann	Vomissements	Diurétiques	Laxatifs
Na plasmatique	N	N	↘	N–	N
K plasmatique	↘	↘	↘	↘↘	↘
Mg plasmatique	N	↘	N	N–	N
Na urinaire	N+	N+	↘	↗↗	↘
K urinaire	↗↗	↗↗	↘	↗↗	↘
Fraction de réabsorption du Cl	N–	N–	↗↗	N	+
Alcalose	↗	↗	↗↗	+	N+

N : normal ; ↗ : augmenté ; ↘ : diminué.

Traitement

L'impact de l'hypokaliémie dépend surtout de la rapidité d'installation et de la sévérité. La première étape vise à prévenir cette anomalie en surveillant les traitements diurétiques utilisés à dose forte, la correction rapide d'une hyperglycémie par de fortes doses d'insuline (coma acidocétosique dans le diabète de type 1). Un traitement étiologique est souhaitable.

Une supplémentation *per os* (2 à 6 g de K^+/j) assure une correction lente et progressive mais relève néanmoins d'une surveillance rigoureuse.

La recharge potassique par voie IV doit être prudente en utilisant des solutés dont la concentration ne dépasse pas 5 g de KCl/L et dont le débit n'excède pas 1 g/h pour limiter le risque de toxicité veineuse et la survenue d'une hyperkaliémie accidentelle.

Hyperkaliémie (> 4,9 mmol/L)

L'hyperkaliémie a des répercussions cardiaques : onde T ample et pointue, signe le plus précoce, élargissement du QRS et troubles de la conduction pouvant aboutir au décès.

Cliniquement l'hyperkaliémie est longtemps latente (asthénie, paresthésies), et ne s'exprime guère avant l'arrêt cardiaque.

Étiologies

Il convient tout d'abord d'éliminer une hyperkaliémie artéfactielle liée à de mauvaises conditions de prélèvement favorisant une hémolyse *in vitro* : garrot veineux prolongé, acheminement trop lent du prélèvement. Elle résulte parfois d'une hyperplaquettose. Elle doit être confirmée par un deuxième prélèvement en l'absence d'insuffisance rénale.

Lorsqu'elle est confirmée, l'hyperkaliémie doit être confrontée à la fonction rénale : l'**insuffisance rénale** en est la première cause. Les causes iatrogènes sont à envisager (IEC, sartans, diurétiques épargnants en potassium).

Une hyperkaliémie liée à des apports excessifs n'est guère envisageable qu'en cas d'insuffisance rénale. L'hyperkaliémie peut être la conséquence d'un transfert du secteur cellulaire vers le secteur extracellulaire à la faveur d'une acidose métabolique ou tubulaire ou d'une nécrose tissulaire (rhabdomyolyse, lyse tumorale).

Les causes endocriniennes sont rares : insuffisance surrénale décompensée, hypoaldostéronisme.

Traitement

La correction de l'hyperkaliémie est impérative dans les meilleurs délais.

- **Aiguë**, elle justifie, outre le traitement de sa cause, une hospitalisation. En urgence, il convient de souligner le rôle protecteur du calcium dans la prévention des troubles cardiaques.
- **Chronique**, notamment en cas d'insuffisance rénale, elle relève d'un traitement chélateur par l'administration de Kayexalate® *per os* (15 g 2 à 6 fois/j) et/ou d'un diurétique de l'anse à type de furosémide.

Bibliographie

Ellison DH, Berl T. The syndrom of inappropriate antidiuresis. NEJM 2007 ; 356 : 2064–2072.
Ferry M. Strategy for ensuring good hydratation in the elderly. Nutr Rev 2005 ; 63 : S22–S29.
Gross P. Treatment of hyponatremia. Int Med 2008 ; 47 : 885–891.
Verbalis JG. Ten essential points about body water homeostasis. Horm Res 2007 ; 67 : S165–S172.

Métabolisme phosphocalcique

PLAN DU CHAPITRE

Les métabolismes du phosphore et du calcium sont étroitement liés du fait de la grande insolubilité du phosphate tricalcique qui compose la structure minérale de l'os. Leur régulation est sous la dépendance d'un système hormonal composé de la parathormone et de la vitamine D et, accessoirement de la calcitonine. Ces systèmes assurent l'homéostasie calcique (figures 53.1) en agissant sur l'absorption du calcium digestif, sur l'excrétion urinaire du calcium et sur la mobilisation du calcium osseux.

Calcium et phosphore dans l'organisme

Environ 99 % du calcium se trouve dans le squelette (et les dents) sous forme d'hydroxyapatite phosphocalcique et 1 % dans le milieu intérieur dont 0,9 % dans les cellules. Les phosphates se trouvent dans les hydroxyapatites osseux (85 %) mais aussi, pour une part importante, dans les cellules (14 %), le solde étant dans les liquides extracellulaires.

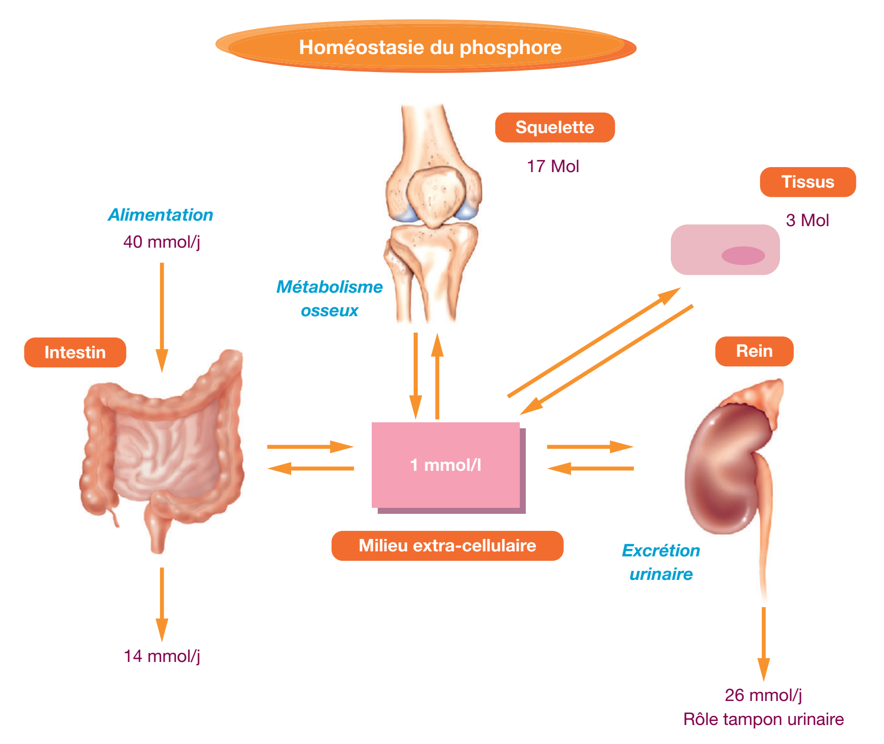


Figure 53.1 Homéostasie du phosphore.

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

Dans le plasma, le calcium est lié à l'albumine (40 %), complexé avec les citrates (10 %); la fraction non liée, ou libre, dite ionisée Ca^{2+} (50 %) de la calcémie est physiologiquement active, filtrable et régulée par les hormones. Les phosphates plasmatiques circulent sous une forme inorganique (phosphorémie ou phosphatémie PO_4^{3-}) et sous une forme organique (ATP, phospholipides…).

Le calcium non osseux, dont le contrôle de l'homéostasie est aussi complexe que strict, joue un rôle physiologique majeur. Le calcium :

- contribue aux processus de communication intercellulaires et au fonctionnement de nombreux de systèmes;
- apparaît nécessaire pour la libération des neurotransmetteurs dans les synapses interneuronales et neuromusculaires;
- permet la contraction musculaire par une interaction entre la myosine et l'actine;
- participe à la régulation de la pression artérielle en agissant au niveau des cellules musculaires lisses artérielles et en facilitant la sécrétion des facteurs de régulation tensionnelle;
- participe au contrôle de la coagulation sanguine.

Le calcium entre dans les cellules par un système de transport spécifique, les canaux calciques. Il se complexe avec la calmoduline, protéine intracellulaire, intervient sur les voies de signalisation comme second messager (adénylate cyclase) et constitue le cofacteur de diverses enzymes.

Le phosphore non lié aux hydroxyapatites qui assurent la minéralisation de l'os est un élément de l'équilibre acidobasique cellulaire car il agit par son pouvoir tampon : ($HPO_4^{2-} \rightarrow H_2PO_4^{-}$). Le phosphore est le constituant de molécules biologiques indispensables comme les acides nucléiques, les phospholipides membranaires et l'ATP. Enfin, par l'intermédiaire des phosphorylations, il joue un rôle important dans la régulation du métabolisme protéique.

Régulation

L'intestin, l'os et le rein sont les trois sites de régulation du calcium et du phosphore qui ont partie liée. L'objectif prioritaire est de maintenir l'homéostasie calcique tout en permettant une minéralisation satisfaisante du squelette qui constitue un réservoir calcique.

Absorption intestinale

L'absorption du calcium alimentaire se fait principalement dans le duodénum. Elle est régulée par la vitamine D3 qui stimule la synthèse d'une protéine de transport, la *calcium-binding protein*. Elle est facilitée par l'acidité du pH duodénal et est diminuée par précipitation du calcium en présence d'un excès d'apport alimentaire en phytates (céréales complètes riches en hémicellulose), en oxalates (haricots verts, amandes, thé, cacao…) ou en cas d'excès de phosphore. Le rendement net de l'absorption calcique n'est que de 20 à 30 %, le solde étant éliminé dans les fèces. Le rendement est augmenté durant la grossesse par un effet positif des œstrogènes. Il existe aussi un mécanisme d'absorption passif non régulé qui joue un rôle mineur dans l'absorption calcique.

L'absorption du phosphore alimentaire (70 % des 800 à 2 000 mg/j d'apport alimentaire) se fait dans le jéjunum et l'iléon par un mécanisme actif transcellulaire et un mécanisme paracellulaire. Elle dépend de la vitamine D3 mais cette régulation est moins marquée que pour le calcium. L'absorption transcellulaire est stimulée par des apports alimentaires faibles en phosphore. Un apport important en calcium, magnésium ou sels d'alumine réduit le transport intestinal du fait de formation de complexes peu absorbables. Un bon équilibre entre calcium et phosphore alimentaires, tel qu'il est observé dans le lait, est souhaitable.

Excrétion rénale

L'excrétion rénale contrebalance l'absorption intestinale. Le calcium ionisé est ultrafiltré (> 10 g/j) puis largement réabsorbé (97 à 99 %) au niveau du tube proximal (processus passif parallèle à la réabsorption du Na^+) puis au niveau du tube distal sous l'effet de la PTH. Les diurétiques de l'anse inhibent la réabsorption alors que les diurétiques thiazidiques la stimulent.

Environ 85 % du phosphore filtré est réabsorbé dans le tube contourné proximal par un processus saturable par des cotransporteurs Na/Pi. Le seuil rénal du phosphore est estimé par le transport rénal maximal (TmPi). Le rapport TmPi/DFG est le facteur essentiel de la régulation de phosphore. L'excrétion urinaire des phosphates est contrôlée par la PTH qui diminue la réabsorption tubulaire et par la calcitonine qui augmente l'excrétion; mais il existe une régulation liée à d'autres facteurs comme les phosphatonines (encadré 53.1).

Encadré 53.1 Particularités du métabolisme du phosphore

Une meilleure compréhension des maladies génétiques rares et des modèles animaux ont permis de situer le rôle de nouveaux facteurs de régulation du phosphore (phosphatonines) et des transporteurs de phosphates sodium-dépendants :

- **FG23** est une hormone hyperphosphaturiante dont l'hyperexpression dans l'os est responsable d'une hypophosphatémie, d'une hyperphosphaturie et d'une ostéopénie. Synthétisée par les ostéocytes, FG23 se lie à un récepteur rénal pour inhiber l'activité de la 1-alpha-hydroxylase qui produit du calcitriol, forme active de la vitamine D et activer le cotransporteur de phosphate. Il en résulte une diminution de l'absorption intestinale et de la réabsorption rénale à l'origine d'une déplétion phosphatée. La production de FG23 est stimulée par le calcitriol et inhibée par d'autres facteurs tels que PHEX et DMP1 (leur défaillance explique certains rachitismes hypophosphorémiques liés à l'X). FG23 est augmentée dans l'insuffisance rénale, ce qui limite l'hyperphosphatémie qui est associée à cette maladie. La production excessive de FGF23 par des tumeurs, notamment vasculaires bénignes, est responsable d'ostéomalacies hypophosphorémiques;
- **DMP1** exprimée par les ostéocytes est un inhibiteur de FG23 et réduit l'excrétion urinaire des phosphates;
- **NPT2** est un cotransporteur qui participe à la régulation du phosphore. Une mutation de son gène est associée à une forme d'ostéoporose avec hypophosphatémie alors que les mutations de FG23 et DM1 sont associées respectivement à un rachitisme autosomique dominant vitamino-résistant et à une hypophosphatémie autosomique récessive.

La part de l'os

Les échanges calciques entre l'os et le *pool* échangeable de calcium sont constants et témoignent du remodelage osseux lié à une balance d'activité entre les ostéoclastes ostéolytiques et les ostéoblastes ostéogéniques. Pendant la croissance, l'accrétion calcique domine avec un gain net de la masse osseuse. L'équilibre caractérise l'âge adulte. Avec l'âge et particulièrement après la ménopause, la balance se déplace vers la perte osseuse. Les échanges calciques sont très intenses durant la grossesse et la lactation. Ils sont sous la dépendance de la PTH, de la vitamine D et de la calcitonine.

Principaux acteurs de la régulation phosphocalcique

- La **parathormone** (PTH) : elle est hypercalcémiante et hypophosphatémiante. La calcémie est son principal facteur de régulation par l'intermédiaire d'un récepteur sensible au calcium (*calcium-sensor*). Une perte de sensibilité de ce *sensor* fait qu'une hypercalcémie peut être reconnue comme « normale » alors qu'elle devrait inhiber la sécrétion de PTH. Une élévation de la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium et diminue celle des phosphates. Elle favorise l'ostéolyse et réduit l'ostéogenèse (figure 53.2).
- La **vitamine D** : cette « vitamine » liposoluble apportée en petite quantité par les aliments est en réalité une hormone hypercalcémiante provenant majoritairement de la photosynthèse cutanée (rayons UVB) à partir d'un dérivé du cholestérol. La vitamine D2 (ergocalciférol) ou D3 (cholécalciférol) est activée par une double hydroxylation hépatique (sur le carbone 25) et rénale (sur C1 par une 1-alpha-hydroxylase) pour former un composé physiologiquement actif, le **calcitriol** ou 1,25-dihydroxy-cholécalciférol. C'est de l'étape d'hydroxylation rénale que dépend l'activité de la vitamine. Elle favorise l'absorption alimentaire du calcium, stimule l'action des ostéoblastes à faible dose et stimule celle des ostéoclastes, favorise la réabsorption tubulaire du calcium à forte dose et exerce un effet de rétrocontrôle sur la PTH. Le calcitriol agit de concert avec la PTH. Son action s'exerce par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires VDR ubiquitaires.
- La **calcitonine** est une hormone hypocalcémiante et hypophosphatémiante. Sécrétée par les cellules parafolliculaires C de la thyroïde, elle agit en diminuant l'ostéolyse et en augmentant l'ostéogenèse et en diminuant la réabsorption rénale du calcium et des phosphates. En réduisant la synthèse de calcitriol, elle diminue également l'absorption intestinale du calcium. Probablement, l'action de cette hormone est-elle transitoire, en situation aiguë, par exemple lors d'une hypercalcémie provoquée. En effet, il n'est pas observé d'effets métaboliques ou osseux évidents lors des situations d'excès ou de déficit chronique de calcitonine, comme au cours des cancers médullaires de la thyroïde ou chez les thyroïdectomisés.
- D'**autres hormones** participent à la régulation phosphocalcique :
  - l'**hormone de croissance** (GH) favorise l'absorption intestinale et l'excrétion urinaire du calcium. Elle se révèle hyperphosphorémiante en cas de production excessive ;
  - les **hormones thyroïdiennes** diminuent l'absorption intestinale, augmentent l'élimination calcique urinaire et favorisent la résorption osseuse ;
  - les **œstrogènes** favorisent la synthèse de la vitamine D3 et, de ce fait, l'absorption calcique. Ils contribuent à l'équilibre entre l'ostéogenèse et l'ostéolyse ;
  - les **glucocorticoïdes** inhibent la synthèse de la protéine de transport du calcium au niveau de l'intestin ; ils constituent un facteur puissant de négativation de la balance calcique et d'un hyperparathyroïdisme secondaire.

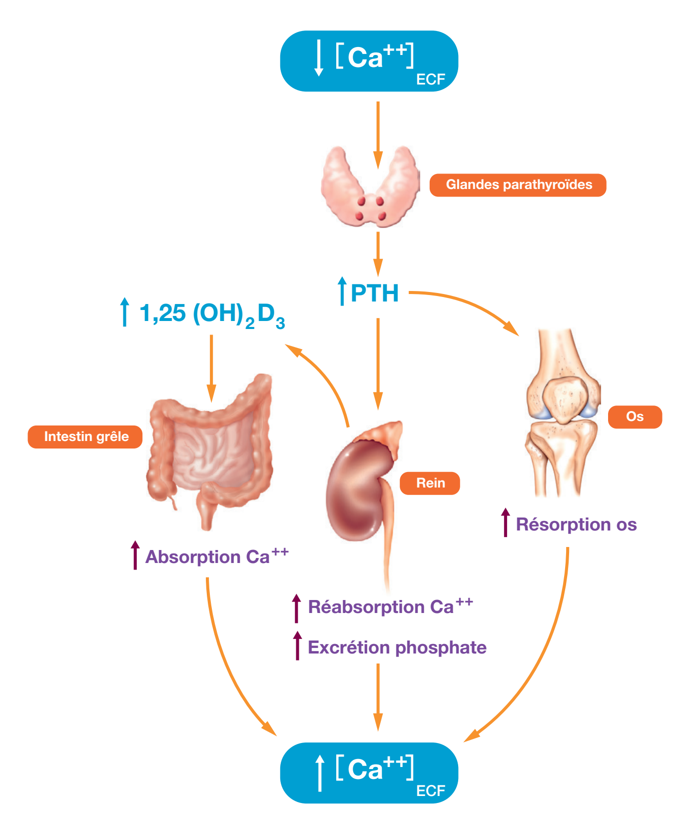


Figure 53.2 **Effets biologiques de la parathormone.**

Les anomalies des composantes du métabolisme phosphocalcique sont assez fréquentes mais sont souvent méconnues, se rencontrent dans de nombreuses situations pathologiques (tableau 53.1).

Marqueurs du métabolisme calcique

Calcémie totale : 2,2–2,6 mmol/L (88–104 mg/mL)

Seule la calcémie ionisée (non liée aux protéines ≈ 50 %) est régulée.

La calcémie totale est une approche acceptable à condition de s'assurer que l'albuminémie à laquelle elle est liée est normale.

La calcémie peut être corrigée par l'équation :

$$\text{Ca}\,(\text{mmol/L}) = \text{Ca total}\,(\text{mmol/L}) - 0{,}02 \times (40\text{ g} - \text{albumine g/L})$$

Tableau 53.1 **Pathologies du métabolisme phosphocalcique.**

Hypercalcémie	Ca > 2,6	Hyperparathyroïdie Ostéolyse Excès de vitamine D3
Hypocalcémie	Ca < 2,1 mmol	Tétanie
Hyperphosphorémie	Ph > 1,44 mmol	Atteinte rénale Dysfonctionnement de la parathyroïde Pathologie osseuse
Hypophosphorémie	Ph < 0,80 mmol	Situations critiques Pas de pathologie intrinsèque
Ostéopathie		Ostéoporose Ostéomalacie Paget

En pratique, on ajoute ou on retire autant de fois 0,02 mmol/L que l'albumine dépasse ou est en dessous de 40 g/L de 1 gramme. En unités pondérales, la calcémie est corrigée de 1 mg/L pour 1 g de protides en dessus ou en dessous de 70 g/L, de 1 g/L d'albumine en dessus ou en dessous de 40 g/L. Cependant, aucune valeur corrigée en fonction de la protidémie, de l'albuminémie ou du pH n'est authentiquement corrélée à la mesure du calcium ionisé, dosage fragile qui n'a pu en pratique remplacer la mesure de la calcémie.

La calcémie augmente en cas d'alcalose et diminue en cas d'acidose.

Ca ionisé : dosage difficile, incertain, non remboursé.

Phosphatémie (Pi) : 0,80–1,45 mmol/L (25–45 mg/L)

Un Pi bas avec un Ca élevé est très évocateur d'hyperparathyroïdie. Un Pi élevé et un Ca bas sont en faveur d'une hypoparathyroïdie. Un Pi bas isolé doit faire rechercher un « diabète phosphaté ». Une faible partie du Pi circulant est liée aux protéines (10 %).

Calciurie mesurée sur les urines de 24 heures

Elle reflète la quantité de Ca absorbée lorsque la fonction rénale est normale.

Les valeurs habituelles sont < 250 mg/24 h (femmes) et 300 mg/24 h (hommes) ou < 4 mg/kg/24 h.

Rapport Ca urinaire/créat urinaire

Le rapport Ca urinaire/créat urinaire (index de Nordin) mesuré sur un échantillon d'urine prélevé pendant 2 heures est un bon indicateur de la calciurie. Il est habituellement compris entre 0,1 et 0,4. Au-delà, il témoigne d'une hypercalciurie et d'une hyperrésorption osseuse et est évocateur d'hyperparathyroïdie.

Phosphaturie

Du fait des très fortes variations de l'apport alimentaire et de l'utilisation métabolique du phosphore, il est préférable de déterminer la clairance métabolique du phosphore (valeurs usuelles = 3–15 mg/L) ou de calculer le taux de réabsorption des phosphates (TRP) calculé à partir de la phosphatémie, de la phosphaturie, de la créatinine et de la créatininurie (valeurs usuelles = 82–98 %). Le TRP correspond à la fraction de Pi réabsorbée par rapport à ce qui est filtré par le rein.

Parathormone (PTH)

À interpréter en fonction de la calcémie, de la vitamine D et de l'insuffisance rénale. La PTH est directement régulée par la fraction active de la calcémie dont elle est un marqueur : un taux de PTH « inadéquat » est pathologique, un taux de PTH « adéquat » est adaptatif.

Vitamine D

Le taux sérique de 25(OH)D3 (vitamine D3) est un bon indicateur du statut vitaminique, idéalement > 30 ng/mL et < 80 ng/mL. Le dosage de la 25(OH)2D3 est un dosage de seconde ligne qui a peu d'indications en pratique. Il s'agit d'un dosage difficile, long, coûteux qui constitue un marqueur trompeur de la charge en vitamine D, et n'a que des indications très spécialisées.

Recommandations de bon usage du bilan phosphocalcique : **vérifier** la fonction rénale, corréler la calcémie à l'albuminémie ou la protidémie, et doser la PTH sur le **même** échantillon (toujours interpréter la PTH par rapport à la calcémie concomitante).

Pathologie (encadrés 53.2 et 53.3)

L'expression clinique est variable et dépend de la sévérité et de la rapidité d'installation des anomalies. Le diagnostic est avant tout biologique. Les difficultés sont liées à la possibilité d'inadéquations entre la PTH et la calcémie et à certaines étiologies inhabituelles.

Les anomalies des composantes du métabolisme phosphocalcique sont assez fréquentes mais sont souvent méconnues, et se rencontrent dans de nombreuses situations pathologiques (tableau 53.1).

Hypercalcémies

Les **signes cliniques** communs aux hypercalcémies sont :

- signes généraux : asthénie, fatigabilité musculaire, anorexie ;
- digestifs : nausées, vomissements, constipation ;
- rénaux : polyuro-polydipsie, lithiases rénales calciques récidivantes ;

Encadré 53.2 **Quelques repères concernant le métabolisme et les pathologies phosphocalciques**

- L'exploration minimale d'une anomalie du métabolisme phosphocalcique repose sur la calcémie et la phosphorémie (diagnostic et surveillance) complétées selon le cas par les dosages de parathormone (PTH), vitamine D et calciurie.
- Une calcémie anormale s'interprète après vérification (et dosage de l'albumine) en dosant la PTH.
- Le dosage de la vitamine D est nécessaire pour interpréter une élévation modérée de la PTH.
- Une hypercalcémie à PTH élevée et à phosphatémie abaissée correspond *a priori* à une hyperparathyroïdie primaire.
- L'association d'une normo-calcémie ou d'une hypocalcémie à une PTH élevée doit faire rechercher un déficit calcique et en vitamine D (malabsorption) ou une insuffisance rénale.
- Une hypocalcémie avec une hyperphosphatémie et une PTH basse correspond à une hypoparathyroïdie.
- Le traitement de l'hypoparathyroïdie repose sur l'administration conjointe au long cours de calcium mais surtout de vitamine D (par ex., Dédrogyl® ou Un-Alpha® ou Rocaltrol® en cas d'insuffisance rénale).
- L'hypomagnésémie sévère est une cause rare d'hypocalcémie avec PTH diminuée.

Encadré 53.3 **Cas particuliers**

- Diminution des apports calciques (base 1 g/j). Si la calcémie tend à diminuer, la PTH s'élève.
- Rein :
  - rétention accrue de CA, ↑ phophaturie ;
  - ↑ hydroxylation de vitamine D (1,25(OH)2D3).
- Os : résorption accrue de Ca et P.
- Digestif : ↑ absorption de Ca et P (vitamine D dépendante).
- Carence en vitamine D.

Absorption intestinale Ca et P avec augmentation de la PTH mais comme il y a un déficit en 1,25(OH)2D2, la régulation repose totalement sur la PTH dont l'effet sur l'os n'est que partiel en raison de la carence. La calcémie est à la limite inférieure de la normale et la phosphorémie tend à baisser en raison d'une phosphaturie supérieure à la résorption.

- Hypercalciurie avec ou sans hypercalcémie et PTH basse : évoquer une élévation (rare) de la 1,25(OH)2D3 liée à une granulomatose type sarcoïdose qui dérègle l'hydroxylation.

- cardiovasculaires : HTA, raccourcissement de QT (ECG) ;
- neuropsychiatriques : apathie, somnolence, altération de la conscience (confusion, troubles psychiatriques, coma) surtout en cas d'hypercalcémie > 3,5 mmol/L ou 140 mg/L qui, lorsqu'elle est symptomatique sur un mode aigu, est dite maligne.

Une hypercalcémie majeure (> 4,0 mmol/L ou 160 mg/L) peut entraîner la mort par fibrillation ventriculaire.

Étiologies

On distingue les hypercalcémies à PTH élevée et les autres (figure 53.3, et tableau 53.2).

Hypercalcémies à PTH élevée

Les hypercalcémies à PTH élevée sont dues à une hyperparathyroïdie primaire. Elles représentent plus de 70 % des hypercalcémies. Le syndrome biologique est caractéristique : hypercalcémie/hypophosphatémie/hypercalciurie/hyperphosphaturie.

Hypercalcémies à PTH basse

- **Néoplasique** :
  - soit par sécrétion d'un facteur hypercalcémiant constitué dans 80 % des cas par un peptide se liant au récepteur de la PTH (*PTH related peptide* [PTHrP]), ailleurs par une interleukine, une prostaglandine… Ces situations sont qualifiées d'hypercalcémies humorales malignes ;
  - soit par ostéolyse locale par la sécrétion paracrine par les cellules malignes de cytokines et peptides stimulant l'activité ostéoclastique : métastases osseuses des cancers du sein, rein, poumon…, localisations osseuses des hémopathies surtout du myélome multiple. L'hypercalcémie associée à une phosphorémie normale et une hypercalciurie marquée sont caractérisées par une diminution des taux de PTH, calcitriol et AMPc adaptés à l'hypercalcémie.
- **Non néoplasique** :
  - **iatrogène** :
    - *intoxication par apport excessif de vitamine D* ou de ses dérivés actifs. L'hypercalcémie est associée à une hyperphosphorémie et la vitamine D3 ou la 1,25(OH)2D3 – selon le type de supplémentation – est augmentée,
    - *intoxication par la vitamine A* par une action directe sur l'os,
    - *syndrome des buveurs de lait* à l'époque où l'ulcère gastroduodénal était traité par des apports lactés importants associés à des alcalins,
    - *diurétiques thiazidiques* : l'hypercalcémie est associée à une hypocalciurie (augmentation de la réabsoption tubulaire du calcium). En pratique, la découverte d'une hypercalcémie liée aux thiazidiques constitue le facteur de révélation d'une autre cause d'hypercalcémie, singulièrement d'un hyperfonctionnement parathyroïdien autonome,
    - *lithiothérapie* : anomalie de la régulation de la cellule parathyroïdienne,
    - **immobilisation prolongée** avec diminution de l'ostéosynthèse,
    - **granulomatose** (sarcoïdose, beaucoup plus rarement tuberculose ou autre désordre inflammatoire…) ou **lymphome** avec hyperactivité de la 1-alpha-hydroxylase non régulée par la PTH et le calcitriol dans les cellules pathologiques, génératrice d'une hypercalcémie avec phosphorémie normale ou augmentée, une vitamine D3 basse et une vitamine 1,25-hydroxylée élevée. L'interféron gamma produit par les lymphocytes activés majore

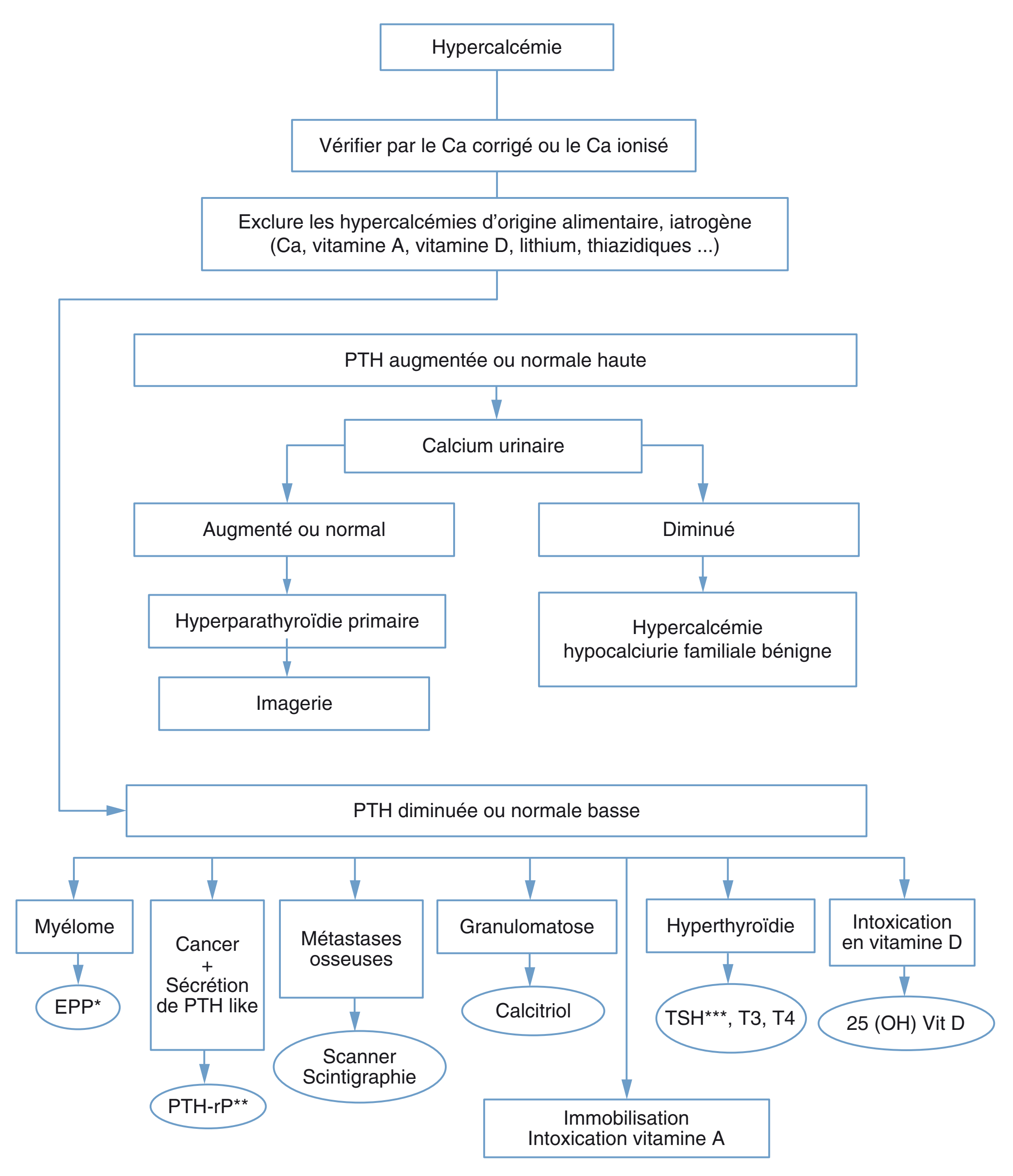


Figure 53.3 Bilan d'une hypercalcémie. * EPP : Electrophorèse des protéines ; ** PTH-rP : *PTH related peptide* ; *** TSH : *Thyroïd Stimulating Hormone.*

Tableau 53.2 Principales caractéristiques des hypercalcémies par hyperparathyroïdie primaire (HPT I) ou secondaire à des métastases des cancers ostéophiles ou d'origine humorale maligne.

Dosages	HPT I	Métastases ostéophiles	Humorale maligne	Granulomes lymphomes
Calcémie	↗↗	↗↗	↗↗	↗
Phosphatémie	↘↘	↗↗	N (↗)	N (↗)
PTH	↗↗	N (↘)	N	N
1,25(OH)2D3	/	/	/	↗↗
PTHrP	/	/	↗ (N)	N

N : normal ; ↗ : augmenté ; ↘ : diminué.

l'activité alors que les corticoïdes la diminuent. Une néphropathie interstitielle spécifique de la sarcoïdose majore le risque d'hypercalcémie en raison de la réduction de l'excrétion calcique tubulaire ;

- **endocrinienne** en dehors de l'hyperparathyroïdisme primaire :
  - **hyperthyroïdie** (rare) par accélération du renouvellement osseux et libération du calcium. L'hypercalcémie coïncide avec une hypophosphorémie (par inhibition de la PTH) et se réduit sous β-bloquant,
  - **insuffisance surrénale aiguë**, du fait de la déshydratation et de l'hyperabsorption intestinale du calcium,
  - **phéochromocytome** (rare) isolément (par accroissement du remodelage osseux et libération du calcium selon un mécanisme analogue à l'hyperthyroïdie) ou dans le cadre d'une endocrinopathie multiple (avec hyperparathyroïdie primaire associée).

Étiologies particulières

- **Hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne** due à une mutation inactivatrice du gène du récepteur sensible au calcium. Elle se traduit par une hypercalcémie avec PTH normale et hypocalciurie et constitue un diagnostic différentiel important de l'hyperparathyroïdie primaire. Dans cette affection familiale bénigne, il y a lieu de corriger, si besoin, une carence en vitamine D ou en Ca.
- L'**hyperparathyroïdie à calcémie normale** peut traduire une hyperparathyroïdie primaire fruste. En fait, elle est souvent adaptative à un déficit d'apport calcique ou à un déficit en vitamine D qu'elle a pour but de compenser :
  - insuffisance rénale ;
  - malabsorption : grêle court, insuffisance pancréatique, maladie cœliaque ;
  - carence en vitamine D.

Traitement de l'hypercalcémie

- En dehors du traitement étiologique, il y a lieu de corriger en urgence une hypercalcémie menaçante, > 3,25 mmol/L. Le traitement en urgence consiste à restaurer le volume extracellulaire par l'administration de soluté physiologique. Le recours à l'administration de fortes doses de diurétiques de l'anse est délaissé au profit des bisphophonates par voie parentérale (pamidronate, 30-60 mg IV si calcémie < 3,5 mmol/L ou 140 mg/L, 90 mg si Ca > 3,5 mmol/L). Leur action se manifeste après un délai de 24 heures pour durer une semaine. Cet effet rémanent explique le caractère prolongé de certaines hypocalcémies après le traitement chirurgical d'une hyperparathyroïdie primaire préalablement traitée par des bisphomates dans un but préparatoire. L'administration de calcitonine (1 ampoule IM toutes les 4 ou 6 heures) qui inhibe la résorption osseuse et augmente l'excrétion calcique urinaire a un effet rapide, modéré et transitoire, est très utile initialement dans les hypercalcémies sévères ou en préparation à la chirurgie d'un hyperparathyroïdisme.
- Le cinacalcet (Mimpara®) est un calcimimétique qui augmente la sensibilité du *Ca sensor* et réduit la calcémie sans modifier la densité osseuse. Il peut être utilisé dans les hypercalcémies chroniques liées à une hyperparathyroïdie primaire non guérie chirurgicalement ou adaptative (insuffisance rénale).

Hypocalcémie

Cette anomalie survient :

- lorsque le taux de PTH est abaissé, voire indosable ;
- en cas de résistance de l'os et du rein à l'action biologique de la PTH, situation marquée par une hypercalciurie et une diminution de la libération du calcium osseux avec une PTH élevée. La diminution de la calcémie stimule la PTH ;
- lorsqu'un un flux massif de calcium vers l'os dépasse les propriétés antihypocalcémiantes de la PTH comme dans le *hungry bone syndrome* qui accompagne la guérison d'une ostéopathie (au décours du traitement d'une hyperparathyroïdie chronique sévère).

Signes cliniques

La symptomatologie est d'autant plus marquée que l'hypocalcémie est profonde et qu'elle s'installe rapidement. L'hyperexcitabilité neuromusculaire (signe de Chvostek, paresthésies, crampes musculaires, tétanie, convulsions, laryngospasme) domine. Les troubles cardiovasculaires (insuffisance cardiaque) et les troubles du rythme (QT long, fibrillation ventriculaire) sont moins fréquents.

L'hypocalcémie modérée est souvent asymptomatique.

Étiologies (figure 53.4)

Une calcémie basse et une phosphorémie élevée sont évocatrices d'hypoparathyroïdie (profil en miroir de l'HPTP).

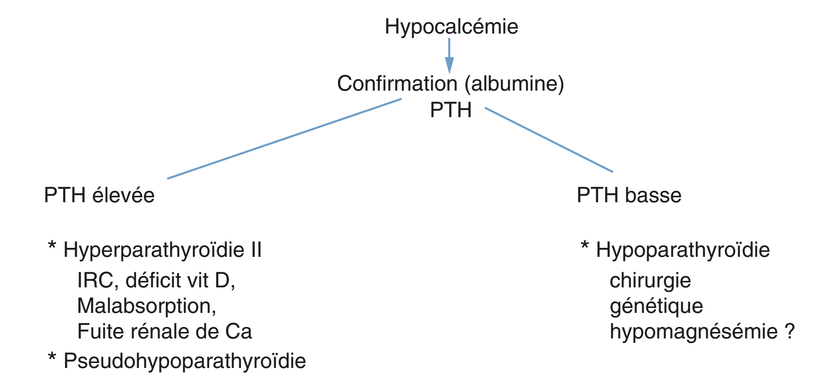


Figure 53.4 Interprétation d'une hypocalcémie.

Hypocalcémie à PTH basse ou indosable

La calciurie et la synthèse de calcitriol sont basses alors que la phosphorémie est élevée par augmentation de la réabsorption tubulaire :

- congénitale : agénésie ou hypoplasie des parathyroïdes, isolée ou dans le cadre de maladies génétiques ;
- iatrogène : d'origine chirurgicale (complication de la chirurgie thyroïdienne) ; irradiation cervicale. C'est la cause de loin la plus fréquente ;
- auto-immune : parfois dans le cadre d'une maladie auto-immune polyglandulaire de type I associant une insuffisance surrénalienne et une moniliase ;
- surcharge (hémochromatose, Wilson) ou infiltration granulomateuse (sarcoïdose) ;
- fonctionnelle : en cas d'hypomagnésémie sévère.

Hypocalcémie avec sécrétion appropriée de PTH de cause extraparathyroïdienne

La calcémie est modérément abaissée en dépit d'une hyperparathyroïdie secondaire :

- **déficit en vitamine D** :
  - défaut de synthèse par insuffisance d'exposition solaire (anhélie) notamment chez les personnes âgées institutionnalisées,
  - insuffisance d'apport par malabsorption lipidique ou globale (pancréatite chronique, maladie cœliaque, grêle court) ;
- **anomalies du métabolisme de la vitamine D** :
  - atteinte hépatique sévère avec défaillance de l'activité 25-hydroxylase (décrite lors des traitements au long cours par des inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital et la phénytoïne),
  - insuffisance rénale avec défaillance de l'activité 1-hydroxylase : cause fréquente aux conséquences importantes, l'élévation de la PTH favorisant l'ostéodystrophie rénale ;
- **résistance à la vitamine D** par rachitisme vitamino-résistant de type I, maladie autosomique récessive caractérisée par une résistance à l'action du calcitriol ;
- **hypocalcémie** par hypercalciurie familiale liée à une mutation du *Ca sensor* : la PTH est habituellement normale en raison d'un excès de sensibilité de ce récepteur. La PTH est souvent « normale haute ». Elle peut être traitée par un diurétique thiazidique.

Traitement

- L'**hypocalcémie modérée** non symptomatique (1,9-2,1 mmol/L) relève d'une supplémentation calcique orale (50-1 000 mg/j).
- L'**hypocalcémie chronique** relève de l'administration de Ca (1 000 mg/j) et de vitamine D pour augmenter l'absorption intestinale. La dose est physiologique (40-800 UI/j) sauf en cas de malabsorption où des doses élevées sont nécessaires. Dans ces cas ou en cas d'insuffisance rénale, c'est la forme active (calcitriol) qui est utilisée : calcitriol (Un-Alpha® 1 à 2 µg ou Rocaltrol® 2 cp/j). L'objectif est de maintenir une calcémie « normale basse » pour prévenir une calciurie élevée génératrice de lithiase rénale et de néphrocalcinose. Le calcium injectable ne doit pas être utilisé dans cette indication.

L'hypocalcémie aiguë symptomatique sévère est à corriger rapidement par l'injection IV de gluconate de calcium (94 mg/mL) ou de chlorure de calcium (272 mg de Ca élément/ampoule).

Hypophosphorémie (hypoPi)

Conséquence d'apports insuffisants, elle peut aussi traduire des pertes rénales, une diminution de la capacité de réabsorption ou un transfert excessif vers le secteur osseux. L'hypoPi aiguë survient lors d'une alcalose ventilatoire intense, d'une stimulation de la glycolyse ou de la consommation cellulaire de phosphates.

Les **symptômes** sont fonction de la sévérité et de la rapidité d'installation :

- entre 0,3 et 0,8 mmol/L, elle est asymptomatique ;
- moins de 0,3 mmol/L, elle est responsable d'une hypoxie cellulaire par augmentation de l'affinité pour l'oxygène des hématies (diminution en 2,3-diphosphoglycérate des hématies) et d'une diminution du contenu cellulaire en ATP. Elle se manifeste par une asthénie intense, des convulsions, une insuffisance cardiaque et un coma.

Étiologies

- **Insuffisance d'apport** : malnutrition globale, alcoolisme, malabsorption.
- **Causes rénales** :
  - syndrome de Fanconi par diminution de la réabsorption tubulaire proximale souvent associée à une glycosurie, à une amino-acidurie et à une ostéomalacie. Il est décrit lors de dysglobulinémies ou de l'intoxication par des métaux lourds ;
  - diabète phosphaté correspondant à un rachitisme vitamino-résistant lié à l'X ;
  - ostéomalacie oncogénique : décrite au cours de certaines tumeurs mésenchymateuses ou vasculaires, elle se traduit par une hyperphosphaturie et une insuffisance de synthèse du calcitriol liée à la sécrétion d'une phosphatonine.
- **Causes extrarénales** :
  - renutrition rapide : l'augmentation brutale des besoins cellulaires est à l'origine d'une hypoPi par transfert ;
  - iatrogènes : les sels d'alumine (utilisés autrefois dans le traitement de l'ulcère gastrique) et les sels de magnésium complexent le phosphore dans la lumière intestinale, ce qui expose à un risque d'hypoPi.

Traitement

Le traitement des formes graves se fait par voie parentérale à l'aide de préparations pharmaceutiques avec un apport total de 20 grammes de phosphore pendant une semaine.

Plus communément, une hypoPi modérée peut être traitée par des supplémentations alimentaires : 1 litre de lait apporte 1 g de phosphates.

Hyperphosphorémie (hyperPi)

L'hyperPi est la conséquence d'apports excessifs et d'une diminution de la capacité du rein à éliminer le Pi. L'hyperPi inhibe la synthèse de calcitriol.

L'expression clinique peut être celle d'une hypocalcémie associée (en cas d'hypoparathyroïdie) ou de précipitations sous forme de calcifications ectopiques dans les tissus mous lorsque la calcémie est normale ou élevée.

Une hyperPi se rencontre dans l'hyperPTH et dans l'insuffisance rénale.

Traitement

En plus du traitement de la cause, quand cela est possible, il est souhaitable d'instaurer une restriction des apports alimentaires en réduisant les apports protéiques < 1 g/kg/j pour éviter une dénutrition. Il est aussi possible d'utiliser des agents complexant le Pi dans la lumière intestinale : les sels d'alumine ont été abandonnés au bénéfice des sels de calcium (acétate de Ca) avec une efficacité comparable, notamment dans l'insuffisance rénale chronique.

Bibliographie

Bringhurst R, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In : Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR editors. William Texbook of Endocrinology. Chapitre 27 11th Revised edition Philadelphia (PA) : Saunders Elsevier ; 2007.

Hory B. La clé de la régulation de la calcémie : le récepteur membranaire du calcium couplé avec la proptéine G. Presse Med 1999 ; 28 : 1477–1482.

Lienhardt-Roussie A, Tauveron I. Hypocalcémie. Med Clin Endocrinol Diab 2009 ; 38 : 35–40.

Marcocci C, Cetani P. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2389–2397.

Shoback D. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008 ; 359 : 391–403.

Strom TM, Juppner H. PHEX, FG23, DMP1and beyond. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008 ; 17 : 357–362.

Vieillard MH, Gerot-Legroux I, Cortet B. Hypercalcémie de l'adulte. EMC Appareil locomoteur 2009 ; 14002-E-10-2009.

Chapitre 54

Métabolisme du magnésium

PLAN DU CHAPITRE

Le magnésium est le cation intracellulaire le plus important après le potassium.

Réputé – sans doute à tort – pour lutter contre le stress, les crampes et la fatigue aux yeux du grand public, il joue un rôle essentiel dans le métabolisme cellulaire et la stabilité membranaire. Les troubles sévères, les seuls à être réellement symptomatiques, sont peu fréquents lorsque la dysmagnésémie est isolée. La magnésémie est un mauvais témoin d'évaluation du *pool* magnésien puisque 99 % du magnésium est extraplasmatique.

Rôles du magnésium (Mg)

- **Effets enzymatiques** : le Mg joue un rôle cellulaire majeur par la formation de Mg-ATP, substrat de nombreuses enzymes phosphatées et est indispensable à toutes les réactions enzymatiques ayant pour substrats les nucléotides. Il est le cofacteur de plus de 300 enzymes intervenant dans la synthèse protéique, la synthèse et la dégradation de l'ADN et de l'ARN, dans le métabolisme énergétique, etc.
- **Modulateur des transports ioniques transépithéliaux** : le Mg est nécessaire au fonctionnement de la pompe Na^+/K^+-ATP à l'origine de la polarisation membranaire. Il inhibe les canaux cationiques et se comporte comme un antagoniste du calcium au niveau de ses mouvements membranaires ou de ses liaisons protéiques. Un excès de Mg inhibe les mouvements transmembranaires du Ca, un déficit les favorise. Il en résulte :
  - une inhibition de la transmission neuromusculaire par diminution de la libération d'acétylcholine ;
  - un effet stabilisateur de membrane expliquant ses propriétés antiarythmiques ;
  - une diminution de l'excitabilité neuronale (mise à profit dans le traitement de l'éclampsie) ;
  - un ralentissement de la conduction cardiaque par une moindre dépolarisation membranaire ;
  - une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

L'insuline, le calcitriol et la vitamine B6 favorisent l'entrée intracellulaire du Mg alors que les catécholamines ont un effet opposé.

Répartition et apports

La teneur globale en Mg est de l'ordre de 25 grammes dont plus de la moitié se trouve dans les os et un quart dans les muscles striés. Dans l'os, le Mg est intimement lié aux hydroxyapatites. Le stock de Mg intracellulaire est corrélé à celui du potassium. Une déplétion potassique induit une déplétion en Mg et vice et versa. Dans le plasma, le Mg se trouve sous une forme libre prépondérante et liée à l'albumine (20 %). La magnésémie (1 % du Mg total) est comprise entre 17 et 24 mg/L (0,75-1,40 mmol/L).

Les apports recommandés (ANC) sont de 400 mg/j pour une absorption de l'ordre de 30 à 50 %. Les légumes verts en sont les principaux pourvoyeurs mais la quasi-totalité des aliments en contient. D'après les données de l'essai français SU.VI.MAX, les trois quarts des Français ont des apports inférieurs aux ANC.

Régulation

L'homéostasie du Mg est assurée par des échanges au niveau de trois sites :

- l'**absorption intestinale** : l'absorption jéjunale se fait par un mécanisme de diffusion passive facilitée. Elle est modulée par la quantité de Mg alimentaire, la parathormone et la vitamine D ;
- l'**excrétion-réabsorption rénale** : le Mg filtré à hauteur de 2,4 g/j est réabsorbé pour 95 % dans le tube proximal (20 %), dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (60 %), dans le tube distal (10 %) et dans le canal collecteur. Dans l'anse de Henlé, le transport présumé passif est lié à la réabsorption de Na et du K. Dans le tube distal, la régulation du transport du Mg, facilitée par une protéine de la jonction intercellulaire (paracelline-1), se fait par le récepteur Ca/Mg sensible. Le déterminant principal est la magnésémie : la réabsorption est inhibée en cas d'hypermagnésémie et stimulée en cas d'hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques et de l'anse diminuent la réabsorption du Mg alors que l'amiloride et les autres diurétiques épargnant le potassium favorisent sa réabsorption dans le tube distal. La PTH stimule la réabsorption du Mg dans l'anse ascendante de Henlé ;

- la **mobilisation du Mg osseux** contribue au maintien de la magnésémie mais ce processus est bien moins important que pour le Ca dans l'hypocalcémie.

Pathologies

Hypomagnésémie (< 0,75 mmol/L)

Elle est fréquente chez les malades hospitalisés (15 %) et chez les patients âgés sous diurétiques. Elle est habituellement associée à une hypokaliémie et/ou à une hypocalcémie (causes communes). Il existe une relation épidémiologique entre les apports nutritionnels et l'HTA. Une méta-analyse des études de supplémentation en Mg dans l'HTA confirme un effet dose inverse sur la pression artérielle.

Clinique

Seule l'hypoMg sévère d'installation rapide est symptomatique. Une hypomagnésémie n'est symptomatique qu'en dessous de 15 mg/L.

- Les **signes généraux** sont peu spécifiques : anorexie, asthénie, nausées.
- Les **signes neuromusculaires** sont plus évocateurs : irritabilité neuromusculaire (manœuvre de Trousseau, signe de Chvostek), crampes musculaires, convulsions, coma.
- Les **signes cardiaques** sont dominés par les modifications électriques : onde T pointue, élargissement de QRS, allongement de PR et arythmie ventriculaire. Il existe une surmortalité chez les patients critiques présentant une hypoMg. L'administration de Mg à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde réduit le risque de mortalité par troubles du rythme.
- La chondrocalcinose est un symptôme caractéristique des formes chroniques sévères.
- Ces effets cliniques sont majorés par une hypocalcémie ou une hypokaliémie.

Une hypomagnésémie profonde est responsable d'hypocalcémie parathyréoprive et parathyréo-résistante associée à un déficit en vitamine D. Elle altère également l'insulino-sensibilité.

Les diurétiques de l'anse en aigu ou au long cours et les restrictions alimentaires prolongées excluant notamment le pain et le chocolat sont responsables d'hypomagnésémies sévères.

Étiologies

Les causes les plus fréquentes sont digestives et rénales :

- **causes digestives** : diarrhée, malabsorption ;
- **alcoolisme chronique** (dysfonction tubulaire réversible) ;
- **causes rénales** : défaut de réabsorption tubulaire de Mg ou inhibition de la réabsorption dans les segments où l'absorption du Mg est passive. Les causes sont avant tout iatrogènes et toxiques (diurétiques, aminosides, cisplatine, ciclosporine) ;
- **causes héréditaires** :
  - les tubulopathies associées à une perte rénale de Na, comme le syndrome de Gitelman qui reproduit une prise chronique de thiazidiques ou le syndrome de Bartter avec une perte de K^+ secondaire,
  - la mutation de la paracelline-1 est responsable d'une hypoMg familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose,
  - la mutation du récepteur sensible au Ca (Ca-SR) peut être responsable d'une hypoparathyroïdie ou d'une hypercalcémie-hypocalciurie familiale.

Le dosage urinaire du Mg permet de distinguer l'origine iatrogène ou rénale des pertes en Mg (figure 54.1).

Traitement

Le traitement oral est à privilégier en l'absence d'urgence sous la forme d'un apport de 10 à 50 mEq/j sous réserve de la tolérance digestive (diarrhée). Un diurétique d'épargne potassique (amiloride) permet de corriger les effets indésirables des diurétiques thiazidiques ou de l'anse.

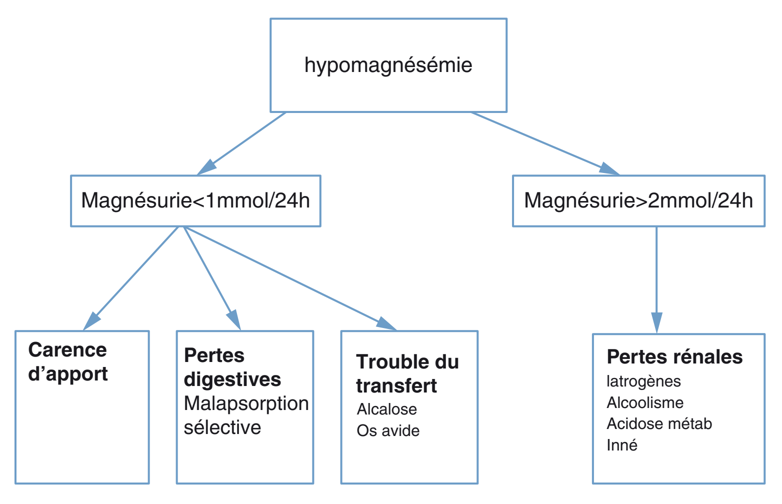


Figure 54.1 **Démarche diagnostique de l'hypomagnésémie.**

La voie parentérale est à réserver aux situations d'urgence ou de gravité ou dans les cas où la voie orale n'est pas possible.

> L'apport simultané de calcium et de magnésium n'est pas conseillé car les deux médications sont compétitives au niveau de l'absorption intestinale. Les cures de magnésium souvent prescrites sans illusion sont sans doute anodines, sauf chez les hypothyroïdiens substitués car elles peuvent réduire l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes comme le font les sels de fer et de calcium.

Hypermagnésémie (> 1,05 mmol/L)

L'hyperMg, plus rare, n'est symptomatique que lorsqu'elle est sévère.

Clinique

La diminution de l'influx nerveux au niveau de la plaque neuromusculaire est à l'origine d'une diminution ou d'une abolition des réflexes ostéotendineux et, à l'extrême, d'une paralysie musculaire (tétraplégie) et respiratoire par un effet *curare-like*.

Le blocage des canaux calciques et potassiques se traduit par une bradycardie, une hypotension et des anomalies électriques : allongement de PR et de QT, élargissement de QRS et bloc auriculo-ventriculaire dans les formes sévères qui engagent le pronostic vital.

Par ailleurs, l'hyperMg a un effet inhibiteur sur la sécrétion de PTH avec une hypocalcémie transitoire.

Étiologies

Les causes sont principalement iatrogènes (diurétiques épargnants en potassium, consommation de suppléments magnésiens en cas de fonction rénale limite) et rénales (insuffisance rénale).

Traitement

L'arrêt des apports en magnésium ou des diurétiques épargnants en potassium est une mesure habituellement suffisante. Dans les formes sévères avec insuffisance rénale, le recours à la dialyse est justifié sous couvert de l'administration de calcium pour antagoniser les répercussions cardiaques.

Bibliographie

Agus ZS. Hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 1616–22.

Galan P, Preciosi P, Durlach V et al. Dietary magnesium intake in a French adult population. Mag Res 1007 ; 10 : 321–328.

Jee SH, Miller ER, Guallar E. The effect of magnesium supplementation on blood pressure : meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Hypert 2002 ; 8 : 691–966.

Quamme GA. Magnesium homeostasis and renal magnesium handling. Miner Electrolyte Metab 1993 ; 19 : 218–225.

Métabolisme du fer

PLAN DU CHAPITRE

Le fer est un micronutriment nécessaire au transport de l'oxygène qui peut facilement gagner ou perdre un électron en passant du fer ferreux divalent Fe^{2+} au fer ferrique trivalent Fe^{3+}. L'homéostasie du fer résulte d'une régulation complexe. Plutôt que de métabolisme il s'agit d'un système de maintien d'un équilibre entre les entrées d'origine alimentaire et les pertes liées à la desquamation des cellules cutanées et muqueuses, dans l'urine et les sécrétions biliaires estimées au total à 1 mg/j auxquelles s'ajoutent les pertes menstruelles chez la femme (1 mg). Les capacités de stockage du fer sont limitées car le fer présente le paradoxe d'être à la fois indispensable et nocif lorsqu'il s'accumule. La rupture d'équilibre se manifeste soit par une carence dite martiale responsable d'une anémie ferriprive, soit par une surcharge avec une hémochromatose ou une hémosidérose.

Fer dans l'organisme

L'organisme contient 3 à 4 grammes de fer. Il est constitutif des transporteurs d'oxygène (hémoglobine et myoglobine), est présent dans certaines protéines comme le cytochrome (transporteur d'électrons) et est le cofacteur d'enzymes comme les déshydrogénases. Une part modeste est liée à sa protéine de transport, la transferrine. Le solde constitue les réserves liées à la ferritine et à l'hémosidérine dans le foie, la rate et la moelle hématogène : 1 gramme chez les hommes et 0,2 à 0,5 mg chez les femmes selon l'importance des menstruations et le nombre de grossesses. À titre indicatif, 1 litre de sang contient 500 mg de fer. Une grossesse coûte 500 mg de fer. La perte liée à l'allaitement est estimée à 1 mg/j. Les besoins en fer sont de 1 mg/j chez l'homme, de 2 mg/j chez la femme et de 5 mg chez la femme enceinte (figure 55.1).

Fer alimentaire

On distingue le fer héminique bivalent d'origine animale (viande, poisson, volaille) et le fer non héminique trivalent d'origine végétale dont l'absorption est médiocre (tableau 55.1). Le rendement de l'absorption du fer, qui se fait dans le duodénum en milieu acide, n'est que de 5 à 10 %. L'absorption est augmentée par la vitamine C qui facilite la réduction de fer ferrique en fer ferreux. Diverses substances réduisent l'absorption en créant des complexes insolubles :

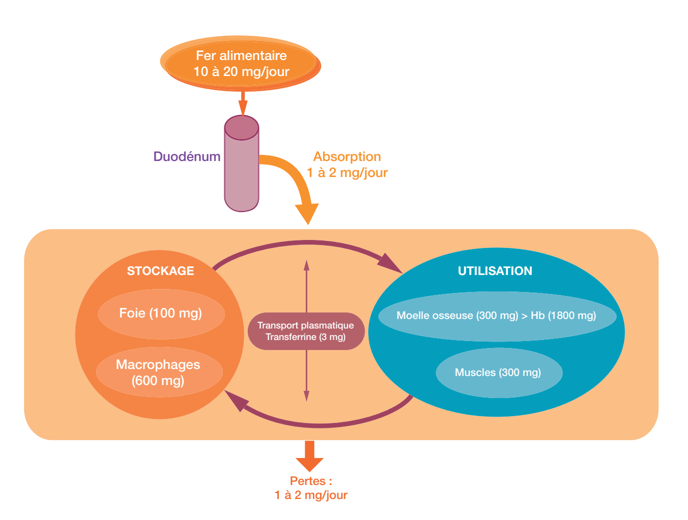


Figure 55.1 Le fer dans l'organisme.

Tableau 55.1 Contenu en fer des aliments (mg/100 g).

Origine animale		Origine végétale	
Aliment	**Fer (mg/100 g)**	**Aliment**	**Fer (mg/100 g)**
Boudin noir	7	Légumes secs	7
Foie de veau	5	Pain	5
Viandes rouges	3	Pruneaux	2,9
Œufs	2,1	Épinards	2,4
Volailles	1,3	Pâtes crues	1,3
Moules	7	Fruits rouges	1,2
Huîtres	6	Riz	0,6
Thon	1,3	Vin rouge	0,4
		Fruits	0,3

Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition

phytates, tannins (thé noir), oxalates. Au total, un apport de 10 à 20 mg de fer permet d'assurer les besoins quotidiens de 1 à 2 mg/j selon le sexe.

Régulation de l'homéostasie martiale

Elle se fait principalement au niveau de l'entrée du fer dans l'organisme. Il n'y a pas de contrôle des pertes de fer mais un recyclage performant du fer libéré par les cellules.

Absorption et transport : après réduction par une réductase membranaire, le fer ferreux traverse la membrane apicale de l'entérocyte situé au sommet des villosités duodénales grâce à un transporteur DMT1 (*divalent metal transporter*) qui n'est pas spécifique du fer (figure 55.2).

La capacité de transport est inversement proportionnelle à en fer alimentaire par l'intermédiaire d'une protéine de régulation (*iron regulatory protein* [IRP]) dont l'activation accroît l'absorption du fer. Le fer arrivé dans l'entérocyte est transporté vers le pôle basal ou stocké sous forme de ferritine. Ce dernier est éliminé dans les fèces lors de la desquamation des entérocytes vieillis. Le fer non lié à la ferritine est pris en charge par un autre transporteur, la ferroportine, qui permet « d'exporter » le fer en lui faisant franchir la membrane basale où il est oxydé en fer ferrique par une ferroxydase membranaire (héphaestine) avant de pénétrer dans la circulation générale sous une forme liée à la ferritine. La ferroportine est régulée par le fer disponible et, surtout, par l'hepcidine. Cette protéine de la phase aiguë synthétisée par le foie a des propriétés antimicrobiennes ; elle agit en neutralisant et en dégradant la ferroportine ce qui entraîne une inhibition de la sortie du fer de l'entérocyte. Toute augmentation de l'hepcidine – à l'occasion d'une inflammation, d'une infection ou d'une surcharge en fer – se traduit donc par une diminution de l'absorption du fer. La BMP-6 (*bone morphogenic protéine-6*) est une protéine qui intervient dans l'activation de la synthèse d'hepcidine en cas de pléthore en fer. Inversement, une déplétion en fer ou une insuffisance d'apport en fer alimentaire détermine une diminution de la synthèse d'hepcidine, ce qui favorise l'absorption intestinale et la libération du fer contenu dans les macrophages (figure 55.3). Le TfR2, récepteur de la ferritine de type 2 fortement exprimé dans les hépatocytes, l'hémojuvéline et surtout une protéine sérique (TMPRSS6) sont d'autres inhibiteurs de l'hepcidine. La protéine transmembranaire HFE

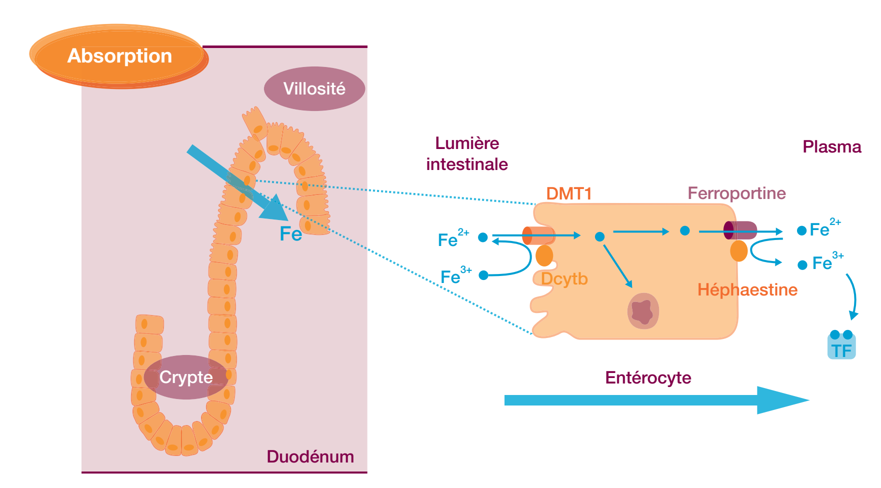


Figure 55.2 **Absorption du fer au niveau duodénal.**

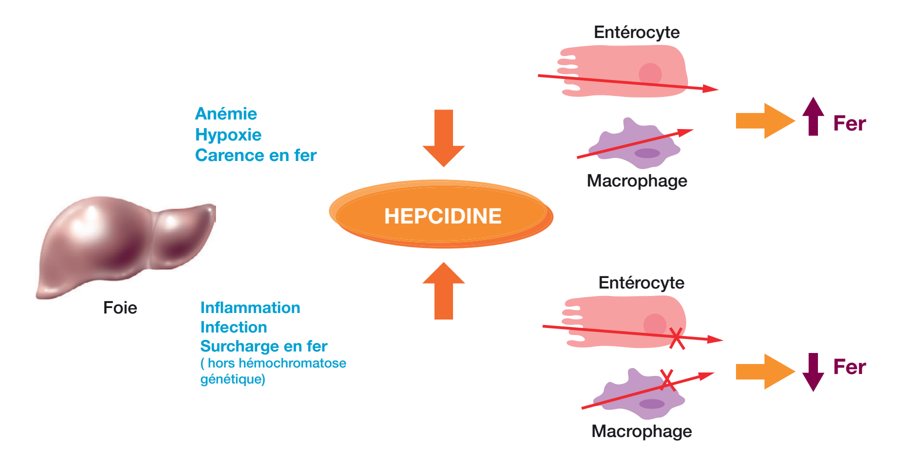


Figure 55.3 **Rôle régulateur de l'hepcidine sur l'absorption et la libération de fer des macrophages.**

agit par compétition sur la liaison de la transferrine avec son récepteur TfR1, ce qui induit une expression accrue de l'hepcidine et, par voie de conséquence, une diminution de l'absorption du fer. La diminution de l'HFE augmente donc l'absorption intestinale du fer et la libération du fer à partir des sites de stockage. Au total, plus l'entérocyte capte de fer au pôle basal, moins il en absorbe au pôle apical.

Conséquences physiopathologiques

L'entrée du fer dans l'entérocyte et dans les cellules fait appel à de nombreux facteurs de régulation qui, à des degrés divers, peuvent être à l'origine d'anomalies fonctionnelles dues à des mutations. Outre les mutations bien connues du gène de l'HFE tenues pour responsables de l'hémochromatose classique, les mutations de l'hémojuvéline et de l'hepcidine associées à l'hémochromatose juvénile, des mutations des récepteurs de la transferrine et de la ferroportine ont également été décrites dans l'hémochromatose. L'anémie hypochrome microcytaire associée à une surcharge hépatique en fer résulte de mutations du DMT1 alors que l'anémie ferriprive réfractaire au fer est due à des mutations de la TMPRSS6.

Fer circulant et cellulaire

Il provient pour 5 % du fer alimentaire et pour 95 % du recyclage du fer libéré par la lyse des globules rouges vieillissants et par la libération du fer stocké dans les macrophages et les hépatocytes. Le fer circule entre les sites de stockage et d'utilisation en étant lié à la transferrine dont la concentration augmente en cas de carence martiale. Lorsque la capacité de fixation du fer de la transferrine est dépassée, le fer libre se dépose dans les tissus et génère des radicaux libres délétères, responsables entre autres de lésions hépatiques conduisant à une fibrose.

Le fer circulant est utilisé par différentes cellules dans lesquelles il pénètre par l'intermédiaire d'un récepteur de la transferrine RTf1 dont la régulation (nombre de RTf1 sur la surface membranaire) dépend du statut martial, de l'état de prolifération et des besoins métaboliques. Il existe une forme circulante soluble de ce récepteur en quantité proportionnelle au RTf1 membranaire. Le complexe récepteur-transferrine-fer pénètre par un mécanisme d'endocytose vers le cytosol où le fer est libéré cependant que la transferrine est libérée dans la circulation générale. Le fer intracellulaire est affecté à un *pool* fonctionnel pour assurer la survie cellulaire et sa fonction respiratoire soit en intramitochondrial pour la formation de l'hème et d'autres protéines héminiques, soit en extramitochondrial dans les peroxysomes (catalases, peroxydases), dans les microsomes (cytochrome P450), ou encore comme cofacteur enzymatique (ribonucléotide-réductase).

Une fraction du fer en transit, dite labile, se retrouve dans le cytosol cellulaire et se révèle potentiellement toxique lorsqu'elle est en excès car elle conduit à la formation de radicaux libres.

Une autre partie du fer circulant est affectée au stockage en se liant à la ferritine dans les hépatocytes et les macrophages pour constituer des réserves rapidement mobilisables (sauf l'hémosidérine qui est peu mobilisable).

Tableau 55.2 **Distribution du fer (en grammes).**

Fer	Homme	Femme
Hémoglobine (> 70 %)	3,0	2,5
Myoglobine (6 %)	0,3	0,2
Enzymes	0,3	0,3
Transport lié à la transferrine	0,004	0,004
Stockage (ferritine ou hémosidérine)	1,0	0,2-0,5

Forme de réserve du fer, la ferritine est synthétisée par le foie en fonction du niveau intracellulaire en fer. Sa concentration est un marqueur indirect de l'état des réserves en fer.

Le fer est utilisé principalement par le compartiment médullaire pour contribuer à l'érythropoïèse et par d'autres sites d'utilisation et des sites de stockage (tableau 55.2).

Fer érythrocytaire

Le fer transporté par la transferrine est majoritairement intégré dans les érythrocytes où il est intégré à l'hème à l'état ferreux au sein de l'hémoglobine.

Les globules rouges vieillissants sont phagocytés par des macrophages au sein desquels l'hémoglobine est dégradée en libérant le fer qui, soit retourne dans la circulation en se liant à la transferrine, soit est stocké dans la ferritine (encadré 55.1).

Exploration du métabolisme du fer

La sidérémie et la saturation de la transferrine fournissent des indications sur le métabolisme du fer alors que la ferritine apprécie l'état des réserves. Un taux supérieur à 400 µg/L est en faveur d'une surcharge en fer à la condition qu'il n'y ait pas d'état inflammatoire sous-jacent. Une ferritinémie abaissée suffit à affirmer l'existence d'une carence en fer. Le recours à d'autres marqueurs du métabolisme du fer n'est pas nécessaire lors d'une suspicion de carence en fer.

Encadré 55.1 Les protéines de transport et de stockage du fer

- La **ferritine** est une molécule qui stocke jusqu'à 4 500 atomes de fer trivalent. Elle est convertie en hémosidérine en cas d'accumulation. Sous cette forme de dépôt, le fer devient difficilement mobilisable. La ferritine est augmentée lors des états inflammatoires et en cas de cytolyse hépatique. Elle agit par l'intermédiaire des récepteurs RTf1 et RTf2. Les protéines de régulation du fer interviennent sur l'expression de RTf1 : une carence martiale augmente le nombre de récepteurs à la surface des cellules.
- La **transferrine** transporte deux atomes de fer trivalent. La capacité de transport de la transferrine est utilisée à hauteur de 30 %. Elle est saturée au-delà de 45 %. Sa liaison aux récepteurs libère le fer dans les cellules où il est réduit en fer ferreux et introduit dans la cellule par le DMT1.

- Valeurs standards :
  - fer : homme : 10–30 µmol/L ; femme : 8–28 µmol/L ;
  - transferrine : coefficient de transport de la ferritine 60–95 µmol/L ;
  - coefficient de saturation : homme : 20–40 % ; femme : 15–35 %.

D'autres dosages ont été proposés mais ont des indications très spécifiques ou restent à évaluer. Le dosage du récepteur soluble de la transferrine est un meilleur indicateur que la ferritine pour explorer une carence martiale dans la mesure où il n'est pas influencé par l'inflammation. Le dosage urinaire de l'hepcidine peut être intéressant en cas d'anémie inflammatoire. L'analyse des mutations du gène de la protéine HFE ne doit être faite qu'en cas de forte suspicion d'hémochromatose génétique.

Pathologies du fer (tableau 55.3)

Carences en fer

La diminution de la ferritinémie est le témoin principal des carences en fer. Cependant, elle peut être prise en défaut en cas d'inflammation ou d'insuffisance rénale. Il est alors utile de doser le fer et la transferrine pour calculer le coefficient de saturation de la transferrine (HAS, 2011).

Clinique

L'épuisement des réserves en fer, constituant majeur de l'hème, entraîne une diminution de la synthèse de l'hémoglobine dans les globules rouges et la production de globules rouges de petite taille peu chargés en hémoglobine. Il en résulte une anémie microcytaire hypochrome. Une carence martiale profonde a des répercussions sur les muscles (myoglobine), les muqueuses, les phanères et perturbe l'activité physique et intellectuelle.

Les symptômes sont dominés par l'anémie chronique (asthénie, fatigabilité) et accompagnés des témoins d'une hyposidérémie chronique : peau sèche et rugueuse, troubles des phanères avec koïlonychie (ongles striés, cassants et concaves) et alopécie diffuse modérée, glossite avec une langue dépapillée et dysphagie.

Diagnostic

Le diagnostic est biologique : l'anémie microcytaire hypochrome est peu régénérative lorsqu'elle dure et associée à une thrombocytose. Le bilan martial devrait se limiter au dosage de la ferritine qui est effondrée. Il existe de plus une hyposidérémie, une augmentation de la transferrine avec une diminution du coefficient de fixation du fer (encadré 55.2).

Encadré 55.2 Interprétation de la ferritinémie

La ferritine est un excellent marqueur des réserves martiales tout en étant une protéine de l'inflammation. Le dosage de la ferritinémie n'est pas un dosage de première intention. Il est avant tout indiqué pour explorer une anémie microcytaire et trancher entre une origine carentielle en fer (ferritine basse) et une origine inflammatoire (ferritine élevée). Une diminution de la ferritinémie est quasi pathognomonique d'une carence martiale. L'augmentation de la ferritine s'observe certes dans les surcharges en fer (hémochromatose, hémosidérose) mais aussi dans les états inflammatoires, l'hyperthyroïdie, les hémolyses, les cytolyses hépatiques, certains cancers, l'alcoolisme chronique (la désialylation de la transferrine est favorisée par l'alcool), les thésaurismoses comme la maladie de Gaucher ou dans la maladie de Still et le syndrome d'activation macrophagique (où elle est particulièrement élevée).

Le diagnostic différentiel a pour but de distinguer :

- l'anémie par carence martiale d'origine inflammatoire caractérisée par le contexte, une ferritine élevée ou normale et une diminution de la transferrine avec un coefficient de fixation du fer proche de la normale ;
- les autres causes d'anémie microcytaire sont dominées par la thalassémie mineure hétérozygote caractérisée par un excès d'hémoglobine A2 (électrophorèse de l'hémoglobine). L'anémie microcytaire peu régénérative est associée à une sidérémie et à une ferritinémie normales ou augmentées.

Traitement

En dehors du traitement étiologique d'une déperdition chronique et après s'être assuré que les apports alimentaires sont suffisants, le traitement se fonde sur la prescription de sels ferreux pour recharger les stocks. Le traitement est traditionnellement poursuivi au moins 3 mois après la normalisation de l'hémoglobine qui augmente de 1 gramme par semaine. La correction de la ferritinémie est un bon indicateur de la réparation des stocks.

L'administration de fer par voie veineuse est à réserver aux cas d'intolérance digestive et de malabsorption et chez les patients ayant un profil psychiatrique (manipulations, pathomimies).

La transfusion doit être exceptionnelle.

Il n'y a pas d'indication à un traitement martial préventif, notamment au cours de la grossesse.

Tableau 55.3 Principales situations pathologiques comportant une anomalie des réserves martiales.

Surcharge	Déplétion
Hémochromatose primitive Hémochromatose acquise : – dysérythropoïèse – thalassémie – transfusions répétées – éthylisme chronique – anémie sidéroblastique, hémoglobinopathie	Hémorragie aiguë ou chronique Grossesses répétées Apports alimentaires insuffisants États inflammatoires chroniques Malabsorption (grêle court, maladie cœliaque) Iatrogène (stérilet, AINS, aspirine, AVK) Consommation excessive de tannin (thé) Gastrite atrophique achlorhydrique

Surcharge : hémochromatoses génétiques et acquises

L'hémochromatose est la conséquence d'une surcharge tissulaire en fer quelle qu'en soit la cause.

Hémochromatose génétique ou primaire

L'hémochromatose HFE est une maladie récessive autosomique due à une mutation du gène exprimant HFE avec un

remplacement de la cystéine en position 282 par une tyrosine. La perte de fonction de la protéine HFE est responsable d'une perte de la régulation de l'absorption du fer.

Épidémiologie

La prévalence de la mutation homozygote est de l'ordre de 1/200 à 1/10 000 avec une pénétrance de 90 %. Lorsque le critère retenu est une saturation de la transferrine supérieure à 45 %, la prévalence est de 3 à 5/1 000. En France plus de 90 % des patients sont porteurs de la mutation C282Y à l'état homozygote. L'hétérozygotie n'a pas d'expression clinique. Une seconde mutation H63D du gène HFE peut contribuer à l'expression de l'hétérozygotie C282Y. D'autres mutations portant sur d'autres gènes ont été décrites mais sont exceptionnelles : mutation du récepteur de la transferrine TfR2, de la ferroportine, de l'hémojuvéline, etc. L'expression clinique est inconstante et souvent tardive. L'hémochromatose n'est symptomatique que chez un petit nombre de sujets homozygotes pour la mutation C282Y. Il est probable que moins de 1 % d'entre eux développera une maladie symptomatique.

Clinique

L'accumulation tissulaire du fer a des conséquences cliniques qui apparaissent habituellement après 40 ans chez l'homme et au-delà chez la femme en raison de l'effet chélateur des menstruations. L'expression clinique dépend du degré de la surcharge en fer et des facteurs environnementaux favorisants (alcoolisme chronique ou hépatopathie d'autre origine).

Les **manifestations cliniques historiques** associaient une mélanodermie, une hépatomégalie, un diabète (d'où le terme de « cirrhose bronzée sucrée »), une cardiomyopathie, diverses insuffisances hormonales et des arthralgies. Le tableau clinique actuel est bien différent et souvent infraclinique avec des signes d'appel dominés par des anomalies fonctionnelles hépatiques, une asthénie dans trois quarts des cas et des arthralgies siégeant particulièrement au niveau des 2e et 3e articulations métacarpo-phalangiennes (classique poignée de main douloureuse). Viennent ensuite la mélanodermie, l'impuissance chez les hommes et une ostéoporose dans près de la moitié des cas. Des anomalies électrocardiographiques témoins d'une cardiomyopathie dilatée sont présentes dans moins de un tiers des cas mais la sévérité de l'atteinte cardiaque n'est pas corrélée aux autres manifestations d'organes. Le diabète est retrouvé dans 25 à 50 % des cas selon que les séries sont récentes ou anciennes. Toutes ces manifestations ont pour mécanisme l'accumulation de fer dans les organes en cause : foie, peau, cœur, articulations, glandes endocrines dont le pancréas. Les causes de l'asthénie, des douleurs abdominales, de la perte de poids et du syndrome dépressif rapportés dans l'hémochromatose sont mal documentées.

Bilan biologique

L'augmentation de la saturation de la transferrine est le test le plus sensible. Inférieur à 45 %, il écarte le diagnostic, supérieur à 45 %, la surcharge en fer est à confirmer par d'autres dosages dont, en particulier, la ferritinémie qui est élevée. La présence d'une mutation C282Y à l'état homozygote affirme le diagnostic. La mise en évidence d'une hétérozygotie doit *a priori* faire rejeter le diagnostic sauf s'il existe une association C282Y/H63D. Un contexte clinique très fortement évocateur permet de passer outre cette réserve.

Le diagnostic du diabète et des lésions hépatiques ou endocriniennes repose sur des dosages spécifiques. L'IRM hépatique permet de quantifier la surcharge hépatique en fer tout comme la biopsie hépatique.

Autres causes de surcharge en fer

Les hémochromatoses acquises sont la conséquence d'une surcharge en fer secondaire d'origine transfusionnelle (anémie réfractaire, thalassémie et autres hémolyses chroniques nécessitant des transfusions répétées), d'origine alimentaire (hémosidérose africaine, éthylisme chronique) ou d'une hépatopathie (hépatites chroniques B et C, hépatopathie alcoolique, porphyrie cutanée et stéatopathie non alcoolique). Parmi les états de surcharge en fer non génétique, il convient de souligner la fréquence de l'hyperferritinémie dans les états de dysmétabolisme comportant une inflammation de bas grade et une insulino-résistance comme dans le syndrome métabolique. Dans ce cas, l'augmentation de la ferritine traduisant une hypersidérose hépatique n'est pas associée à une augmentation de la saturation de la transferrine.

Traitement de l'hémochromatose

La déplétion en fer est un élément fondamental du traitement car elle s'adresse à la cause de la maladie. Les phlébotomies (saignées) sont le traitement de référence ; leur efficacité sur la survie et la régression de certains symptômes a été démontrée. De la précocité et de la constance de leur mise en œuvre dépend la prévention des symptômes de l'hémochromatose. Au stade clinicobiologique de la maladie, les saignées sont d'abord effectuées toutes les semaines (400 mL par saignée) jusqu'à la normalisation de la ferritine. Elles sont espacées de 2 à 3 mois lors de la phase d'entretien dans le but de maintenir la ferritinémie < 50 mg/L tant que l'hémoglobine reste > 11 g/100 mL.

La déplétion par des chélateurs du fer par voie parentérale (desferrioxamine, Desféral®) ou par voie orale (déferprone, Ferriprox® ou déférasirox, Exjade®) doit être réservée aux formes non curables par les saignées (contre-indication ou inadéquation comme dans l'anémie réfractaire, applicabilité difficile).

Il n'y a pas de place pour les mesures diététiques en dehors de la réduction des boissons alcooliques.

Conseil génétique

La découverte d'une augmentation de coefficient de saturation de la transferrine supérieure à 45 % ou des signes très évocateurs d'hémochromatose justifient une recherche de la mutation HFE. Un dépistage familial est recommandé en cas de probant connu par une détermination de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine si elle est élevée. La recherche de la mutation est souhaitable chez le père et la mère du probant. D'autres mutations peuvent être recherchées s'il existe une mutation hétérozygote C282Y cliniquement symptomatique.

Bibliographie

Brissot. Hémochromatose : nouvelle compréhension, nouveaux traitements. Gastroenterol Clin 2009 ; 33 : 859–867.

Delaby C, Deybach JC, Beaumont C. L'hepcidine et le métabolisme du fer. Rev Med Int 2007 ; 28 : 510–512.

Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Laine F, et al. Diagnostic d'une surcharge hépatique en fer. Rev Med Int 2012 ; 33 : S10–S14.

Deugnier Y, Bardou-jacquet E, Le Lan C. Hyperferritinémies non hémochromatosiques. Gastroenterol Clin 2009 ; 33 : 323–326.

Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 2005 ; 352 : 1741–174.

Chapitre 56

Métabolisme de l'iode

PLAN DU CHAPITRE

L'iode, n° 53 dans la classification périodique des éléments et 47e élément par l'abondance dans l'écorce terrestre, est un halogène qui émet des vapeurs violettes. L'iode est un oligoélément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes qui représente sa seule fonction biologique connue (peut-être son captage par les glandes salivaires et l'estomac contribue-t-il à la stérilisation de la salive et du liquide gastrique). Membre de la famille des halogènes, il se présente sous la forme d'iodures (I^-) ; les océans en sont le réservoir naturel. Son évaporation dans l'atmosphère et sa retombée par les eaux de pluie permettent une fixation terrestre dont l'importance dépend de l'éloignement maritime et de la composition des sols. Les régions montagneuses granitiques sont carencées en iode.

Besoins en iode

Les apports nutritionnels conseillés en iode dépendent de facteurs géographiques, de l'âge et de la situation physiologique. La France est considérée globalement – comme une bonne partie de l'Europe – comme une zone de déficience relative en iode avec un axe Est-Ouest au bénéfice de l'Ouest, la moyenne des apports étant un peu inférieure à 100 µg/j. La modification des modes alimentaires est responsable d'une amélioration des apports ces dernières décennies. Les ANC ont été fixés à 90 µg/j chez l'enfant, à 150 µg/j chez l'adolescent et l'adulte et à 200 µg/j chez la femme enceinte ou allaitante.

Les sources alimentaires principales sont les aliments marins frais, dérivés ou en conserve ; le lait et les produits laitiers constituent 40 % de l'apport iodé (ce qui explique la plus faible déficience en iode des enfants) ; le sel enrichi en iode contient 15 à 20 mg/kg d'iodures, mais sous forme de sel table ou de cuisine il ne représente que 10 % de l'apport iodé.

Absorption et transport

L'iode inorganique (iodures) est absorbé au niveau gastroduodénal pour alimenter un *pool* extracellulaire à la disposition des organes capables d'extraire l'iode, au premier rang desquels figure la thyroïde qui capte environ 20 % de l'iode ingéré.

L'iodure est capté par les thyréocytes par un mécanisme de transport basolatéral qui fait appel à un symporteur ou canal de membrane. Le symporteur Na^+/I^- (NIS) est une protéine comportant treize domaines transmembranaires qui est exprimée dans les thyréocytes, les glandes salivaires et mammaires et dans la muqueuse gastrique. Il assure le transport de l'iodure couplé avec le sodium contre un gradient électrochimique de 20 à 40 en utilisant l'énergie formée par la translocation des ions Na^+ dans le sens de leur gradient. Le maintien du gradient est assuré par la Na^+/K^+-ATPase. La TSH augmente son expression alors que certaines cytokines inflammatoires la diminuent (TNFα, IL-1α, IFNγ). La pendrine est une protéine située au pôle apical qui contribue au transport de l'iode vers la thyroglobuline au sein de la colloïde. Elle se comporte comme un transporteur d'anion vers la thyroglobuline, et intervient aussi au niveau du rein et de la cochlée.

La biodisponibilité de l'iode alimentaire peut être réduite par certains composés d'origine environnementale ou alimentaire. Les glycosides cyanogéniques (le manioc en est riche) libérant de l'acide cyanhydrique converti en thiocyanates, les thioglucosides (contenus dans le chou et le radis) libérant également des thiocyanates et le tabagisme qui fait inhaler des thiocyanates agissent comme des inhibiteurs compétitifs. D'autres anions comme les chlorates et le perchlorate (présents dans l'environnement) et la goitrine agissent de même.

Métabolisme intrathyroïdien et extrathyroïdien

L'iodure est oxydé par une thyroperoxydase (TPO) ce qui permet son organification et l'iodation de radicaux de tyrosine en mono-iodotyrosine (MIT) et en di-iodotyrosine (DIT) au niveau de la préthyroglobuline intracytoplasmique et au niveau de la thyroglobuline grâce à l'action de la pendrine située au pôle apical du thyréocyte. Certains radicaux MIT et DIT perdent leur noyau aromatique iodé qui est transféré sous l'action d'une cathepsine sur le phénol d'autres

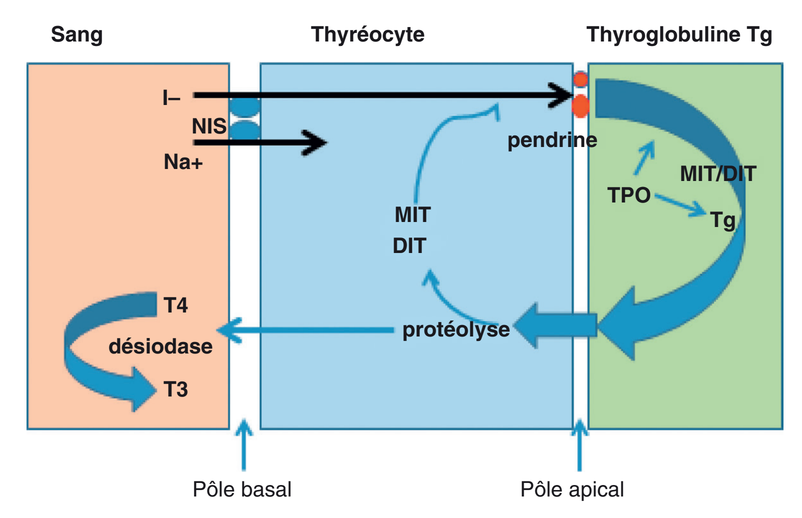


Figure 56.1 Capture de l'iodure par le thyréocyte et synthèse et libération des hormones thyroïdiennes. NIS : symporteur Na^+/I^- ; MIT : mono-iodothyrosine ; DIT : di-iodothyrosine ; TPO : thyroperoxydase ; T4 : thyroxine ; T3 tri-iodothyronine.

radicaux MIT et DIT pour aboutir à la formation d'hormones thyroïdiennes : tri-iodothyronine T3 (DIT + MIT = T3) et tétra-iodothyronine ou thyroxine T4 (DIT + DIT = T4). Des cathepsines lysosomiques activées par la TSH hydrolysent la thyroglobuline qui stocke ces hormones pour libérer la T3, la T4 et des iodopeptides (figure 56.1). L'effet Wolff-Chaikoff traduit la capacité de diminuer « l'activité » de la thyroïde en cas d'afflux important d'iode en diminuant l'organification de l'iodure et de ce fait la synthèse hormonale et transitoirement la libération des hormones thyroïdiennes.

La T4 est transformée en T3 (3',3,5-triodothyronine) ou en T3 inverse ou rT3 (5',3,5-triodothyronine) sous l'effet de désiodases. La T3 est la forme biologiquement active des hormones thyroïdiennes. D'autres désiodases périphériques permettent le recyclage de l'iode organique dans le *pool* extracellulaire pour lui permettre d'être à nouveau récupéré par la thyroïde. On distingue ainsi la désiodase de type 1 qui participe à la production générale de T3, la désiodase de type 2 qui convertit localement la T4 en T3 et la désiodase de type 3 qui fait passer la T4 vers une forme inactive, la rT3. L'iode non concentré par la thyroïde est éliminé par voie urinaire et, en partie, par la voie biliaire vers les fèces.

Diverses substances peuvent interférer avec ces réactions. Les flavonoïdes diminuent l'activité de la TPO. Le propranolol ou certains produits riches en iode comme l'amiodarone ou des agents de contraste iodé inhibent l'activité de désiodases.

Le sélénium intervient dans la régulation de la biosynthèse et du métabolisme des hormones thyroïdiennes. De nombreuses sélénoprotéines sont exprimées dans la thyroïde qui est d'ailleurs l'organe qui a la plus forte teneur en sélénium. Une supplémentation en sélénium est associée à une augmentation de l'activité de la peroxydase et des désiodases.

Particularités du métabolisme au cours de la grossesse

Les besoins en iode augmentent au cours de la grossesse pour plusieurs raisons : augmentation de la clairance rénale de l'iode, effet thyréostimulant de l'hCG du fait d'une analogie de structure avec la TSH, consommation d'iode par le fœtus, apparition d'une désiodase placentaire, augmentation de la *thyroxine binding globuline* (TBG) sous l'effet des œstrogènes. Le maintien de l'homéostasie thyroïdienne passe donc par une nécessaire augmentation des apports en iode au cours de la grossesse pour prévenir une hypothyroïdie ou une hypothyroxinémie gestationnelle. Toutefois, il n'existe à ce jour aucune recommandation officiellement délivrée en France sur la nécessité d'une supplémentation au cours de la grossesse.

Conséquences d'un apport inadéquat en iode

Les répercussions d'un apport insuffisant ou excessif en iode illustrent l'importance de cet oligoélément dans l'économie thyroïdienne. Il existe des mécanismes adaptatifs qui en minimisent les effets. Ainsi, moins les apports iodés sont importants et plus la thyroïde est avide d'iode. Inversement, un excès d'apport provoque une saturation iodée de la thyroïde. Cette adaptabilité est mise à profit dans la prophylaxie de l'irradiation de la thyroïde lors du rejet accidentel dans l'atmosphère de substances radioactives comportant des isotopes radioactifs de l'iode (administration de 130 mg d'iode stable avant ou au décours immédiat).

La carence d'apport iodé expose au risque d'hypothyroïdie avec dans sa forme extrême un crétinisme endémique à forme neurologique ou myxœdémateuse. Des facteurs environnementaux ou alimentaires comme la consommation presqu'exclusive de manioc ou de chou aggravent les conséquences d'un déficit d'apport.

Un excès d'apport soit d'origine géographique soit, plus souvent, d'origine iatrogène peut être à l'origine d'une hyperthyroïdie chez des individus prédisposés ou d'une hypothyroïdie plus ou moins transitoire par prolongation de l'effet Wolff-Chaikoff.

Le risque d'apports insuffisants en iode est toujours considéré comme un problème de santé publique notamment chez la femme enceinte et le jeune enfant. L'évaluation des apports iodés des populations se fait par la mesure de l'iodurie dont la détermination est sans intérêt au plan individuel pour la reconnaissance de la déficience iodée. Les répercussions d'un apport insuffisant se marquent par une propension à l'hypertrophie de la thyroïde et à son remaniement nodulaire. Elles sont souvent infracliniques et peuvent se traduire sur le plan biologique par une tendance à l'augmentation de la concentration plasmatique de TSH (notamment de l'enfant nouveau-né) et par une augmentation du rapport T3/T4. À plus long terme, elle est responsable de troubles de l'acquisition cognitive et de déficit du QI.

Bibliographie

Caron Ph, Glinoer D, Lecomte P, et al. Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. Ann Endocrinol 2006 ; 67 : 281–6.

Duntas LH. Selenium and the thyroid : a close-knit connection. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 5180–8.

Ingenbleek Y. Iode. In : Martin A, editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e éd Paris : Tec Doc Lavoisier ; 2001. p. 161–5.

Chapitre 57

Maladies métaboliques héréditaires[6]

PLAN DU CHAPITRE

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont à l'origine d'environ 500 maladies représentant un tiers des maladies génétiques chez l'enfant (tableau 57.1). Elles sont la conséquence d'un dysfonctionnement enzymatique ou de protéines, lié à des mutations ponctuelles de gènes impliqués dans leur synthèse, leur métabolisme ou leur activité. Leur fréquence est estimée à 1/5 000 naissances. La symptomatologie s'exprime habituellement dès la période néonatale ou durant l'enfance, mais, parfois, plus tardivement. Les EIM ne sont plus l'apanage exclusif de la pédiatrie. Ceci s'explique par l'amélioration des possibilités diagnostiques de formes frustes et atypiques correspondant à des déficits partiels grâce à l'amélioration de la prise en charge qui a allongé significativement la durée de vie des enfants atteints. En effet, un certain nombre d'EIM bénéficient actuellement d'une thérapie nutritionnelle spécifique ou d'autres traitements (enzymothérapie substitutive, molécules chaperonnes…) qui permettent de compenser les anomalies biochimiques et de prévenir les handicaps et les complications.

Bien qu'assez rares et de prise en charge encore complexe, les EIM méritent l'attention du médecin traitant à des titres divers :

- éviter toute interruption du traitement diététique ou médicamenteux (quand il existe) et du suivi lors de la transition de la pédiatrie à la médecine adulte ;
- accompagner les formes lentement évolutives ;
- aider à la reconnaissance des EIM se manifestant à l'âge adulte ;
- conseiller un suivi spécialisé, dispenser une information transparente et favoriser le conseil génétique.

Tableau 57.1 **Maladies métaboliques héréditaires les plus fréquentes à prendre en charge à l'âge adulte.**

Groupe de maladies	Sous-groupes de maladies
Phénylcétonurie	
Maladies lysosomiales*	Maladie de Gaucher, maladie de Fabry
Galactosémie	
Glycogénoses*	Musculaires et cardiaques
Déficit du cycle de l'urée*	Déficit en OTC
Déficit de la bêta-oxydation des AG*	Déficit en MCAD
Aciduries organiques	
Hyperhomocystéinémie*	Déficit en MTHFR, en CBS
Maladies mitochondriales*	MELAS, Kearns-Sayre
* Maladies pouvant se manifester à l'âge adulte.	

Différents types d'EIM

Il est d'usage de distinguer plusieurs groupes d'EIM (tableau 57.2) responsables de maladies par :

- **intoxication** : l'accumulation de divers composés organiques détermine une atteinte systémique ou d'organes ;
- **déficits énergétiques** par défaut de production ou d'utilisation, volontiers révélés par une hypoglycémie ;
- **déficit de synthèse** ou de catabolisme de molécules complexes dans les organites intracellulaires ;
- **atteinte d'une voie métabolique** spécifique dans un organe ou un système.

[6] Ce chapitre a été rédigé avec la contribution de François Maillot (professeur de médecine interne, CHU de Tours).

Tableau 57.2 **Classification générale des EIM.**

Classe	Manifestations
Maladies par intoxication : – amino-acidopathies : phénylcétonurie, leucinose – aciduries organiques – déficit du cycle de l'urée – galactosémie – intoxication par les métaux : hémochromatose, maladie de Wilson – porphyries héréditaires	Syndromes neurologiques, digestifs et/ou psychiatriques
Maladies par déficit énergétique : – glycogénoses – déficit d'oxydation des AG – déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale	Hypoglycémie, défaillance viscérale, atteinte musculaire
Maladies du métabolisme des molécules complexes : – maladies lysosomales : Gaucher, Fabry, Hunter, Pompe, mucopolysaccharidoses – anomalies de la synthèse du cholestérol – anomalies de la glycosylation des protéines – anomalies peroxysomales : maladie de Refsum, adrénoleucodystrophie liée à l'X	Symptomatologie progressive
Maladies touchant d'autres voies métaboliques : – métabolisme des neurotransmetteurs – anomalies de synthèse de la créatine – anomalies de transport des composés organiques	

Pathologie

Quelques maladies métaboliques héréditaires peuvent être prises en charge à l'âge adulte.

Phénylcétonurie (PCU)

La PCU est une amino-acidopathie de transmission autosomique récessive secondaire au déficit en phénylalanine hydroxylase qui convertit la phénylalanine (Phe) en tyrosine (Tyr) en présence d'un cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4) (figure 57.1). Il en résulte une intoxication cérébrale par accumulation de Phe et de métabolites secondaires, un déficit en Tyr qui est le précurseur de neuromédiateurs (dopamine, catécholamines) et une compétition de la Phe avec d'autres AA utilisant le même transporteur pour pénétrer dans le cerveau comme le tryptophane qui est le précurseur d'autres neuromédiateurs (sérotonine). *In fine*, la PCU a pour conséquence des anomalies de la synthèse protéique intracérébrale et de la synthèse des neuromédiateurs.

Diagnostic

Le dépistage néonatal de la PCU par prélèvement le troisième jour d'une goutte de sang déposée sur un carton de Guthrie est obligatoire en France depuis 1972. Il est positif si la concentration de Phe est supérieure à 3 mg/dL (180 µmol/L). Son incidence est de 1/17 000 naissances.

Chez les enfants non dépistés ou en l'absence de traitement, la PCU se manifeste par une encéphalopathie toxique avec un retard du développement psychomoteur.

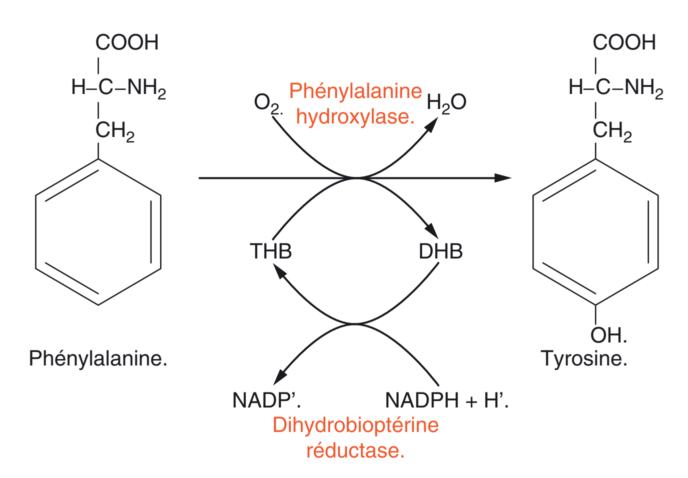


Figure 57.1 Conversion enzymatique de la phénylalanine en tyrosine.

Une PCU doit être évoquée chez les sujets non dépistés en cas de retard psychomoteur, d'autisme parfois associés à des troubles de la pigmentation cutanée et des phanères et/ou d'un eczéma. Une recherche de PCU doit également être effectuée chez les femmes non dépistées ayant donné naissance à des enfants hypotrophes, microcéphales avec un retard psychomoteur. Cette situation concerne avant tout des patients nés dans un pays où le dépistage néonatal de la PCU n'est pas mis en place.

Le diagnostic repose sur le dosage de la Phe plasmatique qui se situe au-dessus du seuil de toxicité fixé à 300 µmol/L (5 mg/dL). Dans la forme typique, le taux de Phe est supérieur à 1 200 µmol/L. Entre 600 et 1 200 µmol/L, la forme est dite atypique. Un taux compris entre 300 et 600 µmol/L est en faveur d'une hyperphénylalaninémie modérée.

Un diagnostic génétique est possible.

Évolution

L'évolution naturelle est marquée par l'installation de troubles neurologiques graves et irréversibles. En revanche, le pronostic est excellent lorsqu'un traitement précoce maintient le taux de Phe inférieur à 600 µmol/L. La surveillance au long cours comporte un dosage trimestriel puis annuel de Phe.

Traitement

Le traitement se fonde sur un régime restreint en protéines pour limiter l'apport en Phe et maintenir un taux circulant inférieur à 300 µmol/L en prévenant l'installation d'une dénutrition protéique par une adaptation de la restriction protéique à la tolérance individuelle qui est variable selon la persistance ou non d'une activité enzymatique résiduelle. Les aliments protéiques sont exclus de l'alimentation (viande, poisson, œufs, produits laitiers, légumineuses, oléagineux) de façon à assurer un apport en Phe limité aux besoins du métabolisme protéique endogène (180 à 200 mg/j). Un tel régime doit être initié le plus tôt possible par une équipe médico-diététique avertie et maintenu strictement jusqu'à l'âge de 6 ans ; puis il est élargi très progressivement avec un objectif-seuil élargi à 1 200 µmol/L chez l'adolescent. Une complémentation en AA essentiels ne contenant pas de Phe (« aliments

diététiques destinés à des fins médicales» [ADDFMS] pris en charge par l'Assurance maladie) et en micronutriments est nécessaire pour pallier tout risque de carence. La consommation d'aspartam est formellement contre-indiquée.

Un traitement médicamenteux par BH4 synthétique (dichlorhydrate de saproptérine ou Kuvan) a obtenu l'AMM en 2009 mais il n'est indiqué qu'après avoir démontré la sensibilité des patients au BH4 (test de charge en BH4, qui permet de sélectionner les patients «répondeurs»).

Chez l'**adulte**, les principes du régime sont les mêmes mais l'indication est discutée. Le maintien d'un régime hypoprotidique à vie avec maintien d'un taux de Phe inférieur à 1 200 µmol/L a pour but de limiter un éventuel déclin cognitif. Il est souhaitable d'assurer une surveillance clinique pour dépister d'éventuels troubles neurologiques chez les patients non traités et une surveillance nutritionnelle chez ceux qui le sont.

En cas de **grossesse**, le régime spécifique reste formellement indiqué pour éviter une embryofœtopathie (microcéphalie, malformations cardiaques, retard mental sévère des enfants nés de mère PCU) dont le risque est très élevé lorsque le taux de Phe dépasse 1 200 µmol/L. Le régime contrôlé en Phe doit être débuté avant la grossesse et poursuivi jusqu'à l'accouchement en veillant à couvrir les besoins en nutriments. La surveillance consiste à monitorer la Phe maternelle au moyen d'un test de Guthrie (objectif idéal : Phe < 300 µmol/L) et à réaliser des échographies à la recherche de malformations. Le régime peut habituellement être élargi après la 16e SA en raison de l'acquisition d'une activité d'hydroxylation de la Phe dans le foie fœtal. C'est dire l'importance d'un suivi attentif des adolescentes et des jeunes femmes atteintes de PCU.

Déficits du cycle de l'urée (UCD)

Les UCD constituent un groupe d'EIM dues au déficit d'une des enzymes impliquées dans le cycle de l'urée. Celui-ci transforme en urée hydrosoluble l'ammoniaque neurotoxique – provenant du métabolisme de la glutamine intestinale et rénale et de la désamination intrahépatique de certains AA. Il en résulte une hyperammoniémie. Le déficit en ornithyl carbamyl transférase (OCT) en est la forme la plus fréquente (1/14 000 naissances).

Le **déficit en OCT** est une affection récessive liée à l'X. Le déficit complet s'exprime chez les garçons par un coma souvent mortel. Chez les filles hétérozygotes, le déficit peut être asymptomatique ou être seulement marqué par une excrétion d'acide orotique qui permet l'identification des vectrices. Ces patientes sont malgré tout à risque de développer des décompensations hyperammoniémiques.

Diagnostic

La symptomatologie du déficit en OCT est de gravité variable et comporte selon le cas un dégoût pour les protéines, des vomissements chroniques, un retard statural et psychomoteur, une hypotonie, l'ensemble pouvant être émaillé d'épisodes de coma hyperammoniémique ou de manifestations psychiatriques aiguës. Des formes tardives surviennent chez des patients ayant une mutation avec activité enzymatique résiduelle : encéphalopathie, épilepsie, confusion, psychose, dépression, etc.

Le diagnostic positif est fondé sur le dosage de l'ammoniémie, sur la chromatographie des AA (hyperglutaminémie, hypocitrullinémie) et sur l'excrétion de l'acide orotique. Le dosage de l'enzyme peut être effectué sur le prélèvement biopsique hépatique. Une analyse moléculaire du gène est utile pour l'enquête familiale et le diagnostic prénatal.

Évolution

Les décompensations aiguës des formes chroniques peuvent être déclenchées par un apport protéique excessif, par une situation de protéolyse inhabituelle (états cataboliques de nombreuses pathologies notamment infectieuses) ou par la prise de valproate de sodium (antiépileptique)… La prescription précoce des régimes restreints en protéines et l'utilisation d'épurateurs d'azote ont permis un allongement significatif de la durée de survie des formes graves. Dans les cas les plus graves, l'hémodiafiltration permet de contrôler l'ammoniémie.

La grossesse est possible.

Traitement

Il vise à limiter la formation d'ammoniaque en réduisant les précurseurs et en favorisant leur épuration endogène ou exogène.

À la naissance, l'alimentation initiale ne doit pas comporter de protéines qui sont introduites progressivement. L'apport contrôlé en AA essentiels et la prévention de tout stress métabolique responsable de protéolyse pour empêcher une crise ammoniémique aiguë sont les premiers objectifs. Une supplémentation en benzoate et phénylbutyrate de sodium favorise l'excrétion urinaire d'azote. L'ammoniémie devrait être comprise entre 80 à 150 µmol/L.

Galactosémie

La galactosémie regroupe des maladies génétiques rares de transmission autosomique récessive liées à des mutations des gènes codant les enzymes-clés du métabolisme du galactose. Il en résulte une accumulation du galactose et de ses dérivés (figure 57.2).

La galactosémie classique, la plus grave, est due à un déficit en galactokinase qui convertit le galactose en glucose. D'autres formes moins graves mais plus rares se manifestent principalement par une cataracte.

La forme classique se manifeste dans les tout premiers jours de vie par un refus d'alimentation, un ictère, une perte de poids, un état léthargique avec installation d'une insuffisance hépatique et rénale et d'un état septique. Un traitement précoce comportant l'éviction totale du galactose empêche théoriquement les complications à type de cataracte et de cirrhose mais pas les troubles neuropsychologiques avec principalement un retard mental, plus ou moins sévère, à l'origine de difficultés d'insertion sociale.

Le diagnostic est suspecté en présence de glucides dans les urines et est confirmé par le dosage de l'enzyme déficient. Le test de tolérance au galactose est contre-indiqué.

Le régime ne comportant ni lactose (lait et produits laitiers), ni galactolipides (abats, jaune d'œuf), ni certains polysaccharides du soja, du cacao et de certains légumes permet de contrôler l'évolution initiale et d'empêcher les

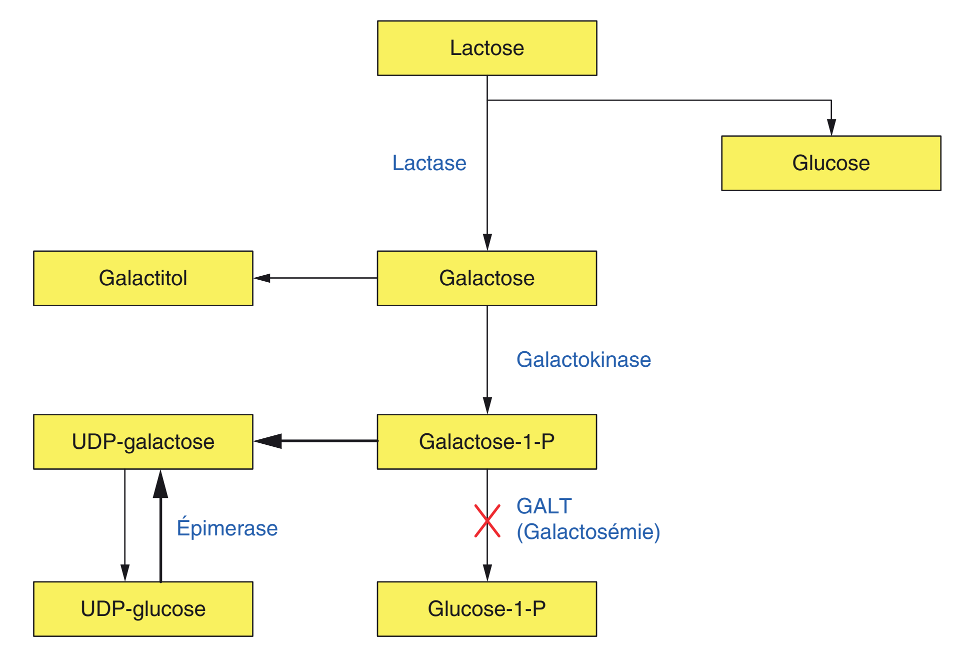


Figure 57.2 Métabolisme du lactose.

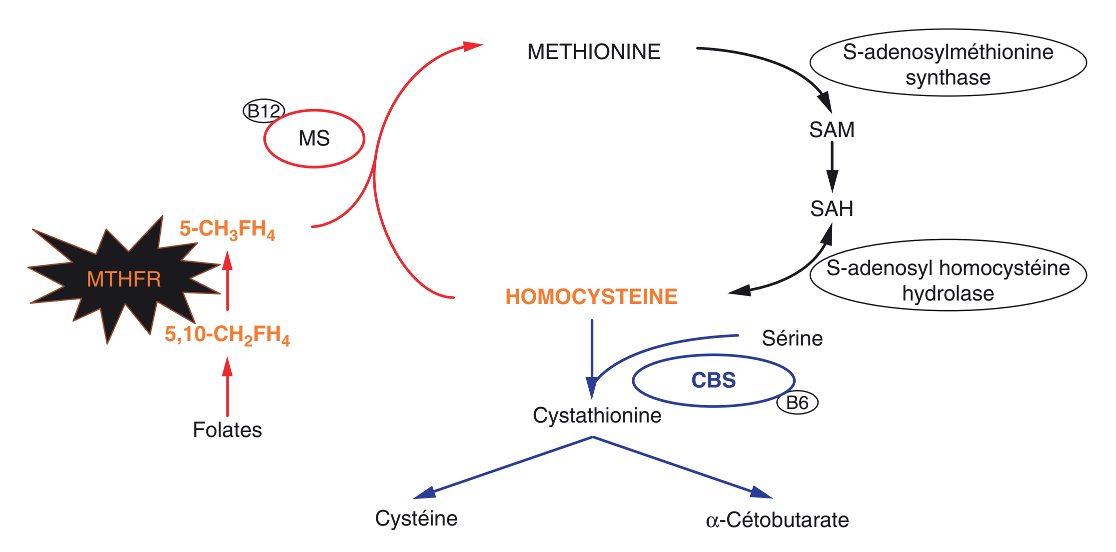


Figure 57.3 Métabolisme de l'homocystéine.

complications. Ce régime, élargi avec tact et mesure (autorisation des fromages à pâtes fermes pauvres en lactose), est à poursuivre à l'âge adulte. Néanmoins, une insuffisance ovarienne avec ménopause précoce et une ostéoporose sont fréquentes à l'âge adulte. Lors des prescriptions, il convient de vérifier l'absence d'excipient contenant du galactose, présent dans l'enrobage de nombreuses médications, notamment œstroprogestatives.

Homocystinurie

L'homocystinurie classique transmise sur le mode autosomique récessif est une anomalie du métabolisme de la méthionine par déficit en cystathionine β synthétase (CbS). La conversion d'homocystéine en cystathionine par la CbS se fait soit par trans-sulfuration en présence de vitamine B6, soit par reméthylation en présence de vitamines B12 et d'acide folique (figure 57.3). L'accumulation tissulaire de méthionine chez l'enfant puis chez le jeune adulte est à l'origine de manifestations cliniques multisystémiques progressives : luxation du cristallin avec forte myopie, troubles squelettiques avec excavation thoracique, pied creux, arachnodactylie, cyphoscoliose (aspect marfanoïde) et ostéoporose précoce, des troubles centraux avec retard mental et, plus tard, des thromboses artérielles (AVC itératifs) et veineuses mettant en jeu le pronostic vital.

Le diagnostic est posé par l'amino-acidogramme montrant une élévation de la méthionine une diminution de la

cystéine, et une hyperhomocystéinémie majeure. Le diagnostic génétique étant peu accessible, le diagnostic se fait sur la clinique et la biochimie.

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et du caractère vitamino-sensible (B6) de la maladie.

Le traitement est fondé sur l'administration de cofacteurs vitaminiques et, en cas d'inefficacité, sur le régime restreint en protéines complémenté en AA sans méthionine et en micronutriments. Une bonne réponse à la vitamino-thérapie à doses pharmacologiques permet d'élargir ou d'éviter le régime hypoprotidique (un tiers des patients). Le but du traitement est de réduire le taux circulant d'homocystéine.

Anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras

Ces maladies rares à transmission autosomique récessive sont la conséquence d'un déficit en diverses enzymes impliquées soit dans le transport des AG du cytosol vers les mitochondries (déficit systémique primaire en carnitine et en carnityl palmitoyl transférase), soit dans l'utilisation des AG à des fins énergétiques (déficit en acyl-CoA-déshydrogénase MCAD pour les AG à chaînes moyennes et longues, VLCAD pour les AG à chaînes très longues). L'incapacité à utiliser les AG à chaîne moyenne ou longue conduit à une insuffisance de production d'ATP par la voie de la bêta-oxydation et à une accumulation de composés potentiellement toxiques en amont du bloc métabolique.

Clinique

Les manifestations sont précoces sous formes d'accès aigus ou différées dans les formes chroniques ponctuées d'accès favorisés par le stress métabolique (jeûne, maladies aiguës intercurrentes) ou l'effort musculaire.

Les manifestations aiguës comportent souvent une hypoglycémie hypocétonémique, une rhabdomyolyse, une défaillance cardiaque avec des troubles du rythme et un risque de mort subite, une hypotonie et parfois une insuffisance hépatocellulaire comparable à un syndrome de Reye. Les formes chroniques sont dominées par une faiblesse musculaire, une intolérance à l'effort, une cardiomyopathie chronique dilatée compliquée d'accès aigus avec rhabdomyolyse.

Chez l'adulte jeune, la survenue de douleurs musculaires à l'effort, au froid ou lors d'une fièvre doit faire évoquer un déficit en MCAD ou VLCAD. Le diagnostic peut se faire sur le profil des AG à chaîne longue (C14:1) et le dosage de l'acylcarnithine, la mesure de l'activité enzymatique ou le diagnostic moléculaire accessible dans certains cas (il existe un grand nombre de mutations différentes). Le dépistage néonatal systématique du déficit en MCAD sur un carton de Guthrie a été recommandé par la HAS (juin 2011).

Traitement

Chez le petit enfant, tout doit être fait pour éviter une crise métabolique aiguë pouvant être mortelle ou responsable de séquelles neurologiques après une hypoglycémie sévère et prolongée. Une alimentation contrôlée en graisse et hyperglucidique comportant parfois des TG à chaîne moyenne chez l'enfant et, surtout, la prévention de tout stress métabolique et une supplémentation en carnitine sont les moyens permettant de passer un cap. Chez l'adulte, c'est l'alimentation hyperglucidique et l'éviction des efforts musculaires et des situations de catabolisme qui est à préconiser.

Maladies lysosomales

Les maladies de surcharge lysosomales sont multisystémiques et hétérogènes. Parmi d'autres, la maladie de Gaucher et la maladie de Fabry ont un intérêt particulier en raison des possibilités thérapeutiques.

Maladie de Gaucher

Due à un déficit en glucocérébrosidase (GCB) (ou rarement de son cofacteur la sapomine C), cette maladie dont la prévalence est de l'ordre de 1/60 000 (1/10 000 dans la population juive ashkénase) a une expression clinique hétérogène recouvrant des formes létales précoces et des formes asymptomatiques. Elle se manifeste avant 10 ans dans la moitié des cas. La β-GCB convertit un glycolipide complexe provenant des membranes en céramide; le bloc enzymatique entraîne une accumulation du substrat dans les lysosomes des macrophages du système réticulo-endothélial.

Clinique

La forme classique ou phénotype de type 1 chronique non neurologique représente 95 % des cas. Les principales manifestations sont :

- hépatoslénomégalie parfois considérable responsable d'une insuffisance hépatocellulaire;
- pancytopénie par hypersplénisme ou surcharge médullaire par les cellules de Gaucher;
- raréfaction osseuse, infarcissements osseux avec crises douloureuses hyperalgiques, déformations osseuses;
- diverses manifestations viscérales plus rares mais engageant parfois le pronostic (cœur, reins, poumons).

Les autres phénotypes sont associés à des manifestations neurologiques sévères et précoces aiguës (décès avant 2 ans) ou chroniques (encéphalopathie progressive).

La grossesse qui peut aggraver les symptômes doit être anticipée.

Diagnostic

Le diagnostic enzymatique sur les leucocytes est la méthode de référence mais un myélogramme peut montrer les cellules caractéristiques de Gaucher. Le génotypage est possible.

Traitement

Le pronostic a été transformé par la mise à disposition de médicaments spécifiques soit de substitution enzymatique (imiglucérase, Cérézyme®), soit de réduction du substrat en inhibant la glucosylcéramidase synthétase ce qui diminue la synthèse de glucosylcéramide (miglustat, Zaveca®). Plus efficace et mieux toléré, le Cérézyme® administré en perfusion régulière est le traitement de référence.

Maladie de Fabry

Cette maladie de surcharge lysosomale dont la transmission est liée à l'X est due à une anomalie du métabolisme des glycosphingolipides par déficit de l'activité α-galactosidase A. L'incidence est d'environ 1/50 000 naissances chez le garçon.

Les femmes peuvent être asymptomatiques ou exprimer la maladie sur un mode mineur ou tardif. L'accumulation des sphingolipides se fait principalement dans les cellules endothéliales et rénales.

Clinique

Les signes cliniques débutent durant l'enfance ou à l'adolescence par l'apparition :

- d'angiokératomes, lésions cutanées à type de petites angiectasies rouge foncé, voire bleutées, assez caractéristiques siégeant sur le tronc ou le périnée ;
- de douleurs des extrémités ou d'acroparesthésies. Des crises douloureuses abdominales sont possibles.

Plus tard apparaissent les répercussions de la surcharge multiviscérale. Les principales complications sont :

- cardiovasculaires : hypertrophie ventriculaire gauche, arythmie, mort subite ;
- rénales : protéinurie et insuffisance rénale progressive engageant le pronostic vital en l'absence de greffe rénale ;
- neurologiques : AVC précoces et multiples ;
- ophtamologiques : opacités cornéennes et du cristallin (« cornée verticillée ») ;
- ORL : hypoacousie.

Diagnostic

Chez les hémizygotes, il suffit de déterminer l'activité α-GA sur les leucocytes. Chez les femmes, les porteuses saines sont identifiées par la recherche de mutation de gène GLA.

Traitement

L'enzymothérapie par agalsidase α ou β (Replagal®, Fabrazyme®) permet de ralentir l'évolution de la maladie. Les antalgiques centraux de type morphinique sont parfois nécessaires pour contrôler la douleur. Les IEC sont intéressants en cas de protéinurie.

Maladie de Refsum

La maladie de Refsum classique de l'adulte, autosomique récessive, a une étiologie et une expression clinique différente de celle de la forme infantile qui est fatale à échéance moyenne. Cette anomalie qui affecte le métabolisme lipidique fait partie du groupe des leucodystrophies avec atteinte de la myéline. Elle est due à une mutation du gène PHYH phytanoyl-CoA hydroxylase avec accumulation de l'acide phytanique d'origine alimentaire.

Les manifestations cliniques sont nombreuses et inconstantes à l'exception de l'anosmie et de la rétinite pigmentaire : neuropathie avec ataxie et hyperprotéinorachie, surdité, cardiomyopathie avec une arythmie et une ichtyose.

Le diagnostic se fonde sur le dosage plasmatique de l'acide phytanique (> 100 µmol/L) et le séquençage du gène PHYH.

Il n'existe pas de traitement curatif. Mais un régime pauvre en acide phytanique (réduction des viandes rouges, du poisson et des laitages) et la prévention de toute lipolyse par un apport énergétique régulier permettent d'obtenir un taux d'acide phytanique en dessous du seuil toxique. Une alimentation parentérale est indiquée en cas d'intervention chirurgicale.

Glycogénoses (encadré 57.1)

Ces maladies très rares regroupent différentes maladies d'expression hépatique et musculaire en rapport avec différentes mutations (voir tableau 47.1). Leurs complications de mécanisme encore mal connu sont nombreuses.

La **glycogénose de type I ou maladie de Von Gierke** de transmission autosomique récessive a une incidence de 1/100 000 naissances. Elle est due à un déficit de la glucose-6-phosphatase, enzyme-clé de la régulation de la glycémie.

Chez le petit enfant, elle se manifeste par une mauvaise tolérance au jeûne avec un risque important d'hypoglycémie de jeûne et d'hyperlactacidémie. Elle se complique au cours des 2e et 3e décennies par l'apparition d'adénomes hépatiques et d'une insuffisance rénale, d'où son nom de glycogénose hépatorénale, d'une ostéopénie et d'une anémie.

Outre l'hypoglycémie au jeûne sévère, la glycogénose de type I se manifeste par un retard staturo-pondéral, un faciès poupin dû à un dépôt de graisses dans le tissu sous-cutané, un ventre proéminent contrastant avec des membres grêles et une hépatomégalie majeure. Dans la **forme de type Ib**, il existe de surcroît une sensibilité particulière aux infections liée à une neutropénie, avec notamment une maladie

Encadré 57.1 Maladie de McArdle ou glycogénose de type 5

La glycogénose de type V ou maladie de McArdle est la conséquence d'un déficit en phosphorylase musculaire à l'origine d'une altération de la glycogénolyse musculaire. Elle est due à des mutations du gène PYGM (11q13) et à une transmission autosomique récessive. Sa prévalence n'est pas connue mais elle est plus fréquente chez les sujets de sexe masculin.

La maladie débute dans l'enfance ou dans l'adolescence par une intolérance à l'effort avec des crampes douloureuses, une fatigabilité et une faiblesse musculaires avec classiquement un phénomène de « second souffle » (après un court temps de repos, les patients sont capables de reprendre une activité physique de moindre intensité). Une élévation parfois très importante des CPK (phosphocréatine kinase) est fréquente. Une rhabdomyolyse d'effort avec myoglobinurie exposant au risque d'insuffisance rénale aiguë peut compliquer les formes les plus graves. Classiquement, l'effort musculaire peut être repris après une période de repos de quelques minutes (phénomène du « deuxième souffle ») qui correspond à la mise en route de la glycogénolyse hépatique. L'examen clinique est normal.

Le diagnostic est posé sur la clinique, sur l'absence d'élévation des lactates à une épreuve d'effort et sur la mise évidence d'une surcharge glycogénique et un déficit en phosphorylase à la biopsie musculaire. Le diagnostic est souvent fait à l'âge adulte (2e ou 3e décade, voire plus tardivement).

Un entraînement physique visant à développer le rendement de l'oxydation mitochondriale musculaire et l'ingestion de glucose lors des périodes d'exercice permet de prévenir la rhabdomyolyse.

intestinale inflammatoire (« pseudo-Crohn »). Une hyperuricémie pouvant se compliquer de goutte et une hypertriglycéridémie font partie du spectre métabolique de cette maladie.

Le diagnostic repose sur la constatation d'une hypoglycémie avec hyperlactacidémie, l'aggravation de l'hyperlactacidémie après une injection de glucagon et la mise en évidence d'un déficit d'activité de la G6P sur un prélèvement biopsique mais le recours à la biopsie hépatique est plus rare depuis qu'une analyse moléculaire du gène est possible. Les études moléculaires sont difficiles en raison de la grande hétérogénéité des mutations avec toutefois quelques mutations dominantes. L'identification des mutations facilite le conseil génétique.

Le traitement est principalement diététique. Il a pour but d'éviter les hypoglycémies par des repas fréquents même la nuit dès la petite enfance. L'addition d'amidon de maïs cru (maïzena), une alimentation entérale nocturne éventuelle et la prévention de l'acidose (restriction en fructose et en galactose) permettent d'éviter les complications métaboliques aiguës. Une greffe de foie peut être proposée aux patients présentant des adénomes multiples ou un hépatocarcinome.

Des traitements adjuvants comme l'allopurinol pour éviter les complications de l'hyperuricémie et les IEC pour contrôler la protéinurie sont utiles.

Bibliographie

De Lonlay P, Valayannopoulos V, Dubois S. Traitement diététique des maladies héréditaires du métabolisme. EMC Pédiatrie 4 002 L-10.

Maillot F, Jacobi D, Couet C. Maladies innées du métabolisme chez l'adulte. In : Schlienger JL, editor. Nutrition clinique pratique. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.

Maillot F, Labarthe F, Blesson S, et al. Déficits du cycle de l'urée révélés à l'âge adulte. Cah Nut Diet 2002 ; 37 : 177–82.

Saudubray JM, Sedel F. Erreurs innées du métabolisme chez l'adulte. Ann Endocrinol 2009 ; 70 : 14–24.

Stirnemann J, de Villeneuve TB, Heraoui D, Belmatoug N. Maladie de Gaucher. Rev Prat 2011 ; 61 : 165–8.

Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. Lancet 2008 ; 372 : 1427–35.

Index

E

F

G

H

I

J

K

L

M

V

X